

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 4 月 8 日 (08.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/029056 A1(51) 国際特許分類: C07D 487/04, A61K 31/519,  
31/5377, 31/55, 31/553, A61P 9/00, 9/10, 21/00, 25/00,  
25/14, 25/16, 25/20, 25/24, 25/28, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012158

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 24 日 (24.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

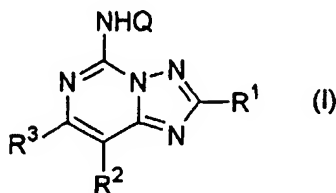
(30) 優先権データ:  
特願2002-276896 2002 年 9 月 24 日 (24.09.2002) JP  
特願2003-139994 2003 年 5 月 19 日 (19.05.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和  
醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一  
丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯田 恭一郎  
(IIDA, Kyoichiro) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長  
泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総  
合研究所内 Shizuoka (JP). 杉田 隆昌 (SUGITA, Taka-  
masa) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土  
狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内  
Shizuoka (JP). 塩崎 静男 (SHIOZAKI, Shizuo) [JP/JP];  
〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協  
和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).神田 知之 (KANDA, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒411-8731 静  
岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株  
式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 桑名 良寿  
(KUWANA, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代  
田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醗酵工業株式会社 本  
社内 Tokyo (JP). 島田 純一 (SHIMADA, Junichi) [JP/JP];  
〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協  
和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: [1,2,4]-TRIAZOLO[1,5-c]PYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体

(57) Abstract: A [1,2,4]-triazolo[1,5-c]pyrimidine derivative represented by the  
general formula (I): (I) (wherein R<sup>1</sup> represents (un)substituted aryl or an (un)substi-  
tuted aromatic heterocyclic group; R<sup>2</sup> represents hydrogen, halogeno, lower alkyl,  
lower alkanoyl, aroyl, (un)substituted aryl, or an (un)substituted aromatic hete-  
rocyclic group; R<sup>3</sup> represents lower alkyl, lower cycloalkyl, (un)substituted lower  
alkanoyl, (un)substituted aryl, an (un)substituted aromatic heterocyclic group, etc.;  
and Q represents hydrogen or 3,4-dimethoxybenzyl) or a pharmacologically ac-  
ceptable salt of the derivative. They have antiagonistic activity on an adenosine  
A<sub>2A</sub> receptor and are useful for treatments for and/or prevention of diseases attrib-utable to adenosine A<sub>2A</sub> receptor hyperenergia.

(続葉有)

WO 2004/029056 A1

Just Available Copy

## 明 細 書

## [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体

技術分野

本発明は、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有し、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の機能亢進に由来する疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症を含む痴呆症、うつ病等）の治療および／または予防に有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

アデノシンは、A<sub>2A</sub> 受容体を介して神経伝達物質の遊離抑制作用（「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（European Journal of Pharmacology）」、（オランダ）、168 巻、285-290 頁（1989 年））を示すことが知られている。従って、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬は、例えばパーキンソン病治療薬、抗痴呆薬またはうつ病治療薬等のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療薬または予防薬として期待される。さらにアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬は、例えばアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症等に対して治療効果、症状改善効果等を示すものと期待される。

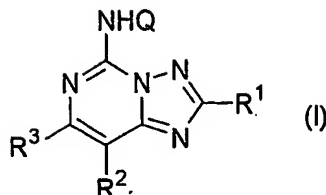
一方、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体としては、利尿作用を有する化合物（特開昭 60-13792 号公報）、抗喘息作用を有する化合物（特開昭 60-56983 号公報）、気管支拡張作用を有する化合物（特開昭 59-167592 号公報）、Syk チロシンキナーゼ阻害活性を示す化合物（WO01/17999）およびアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物（WO00/17201、WO98/42711、WO03/022283、WO03/048163、WO03/048164）が知られている。また、アデノシン受容体拮抗作用を有する化合物として、5-アミノトリアゾロピリジン誘導体（特開 2001-302667 号公報）が知られている。

発明の開示

本発明の目的は、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有し、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の機能亢進に由来する疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症を含む痴呆症、うつ病等）の治療および／または予防に有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体を提供することにある。

本発明は、以下の（1）～（37）に関する。

（1）一般式(I)



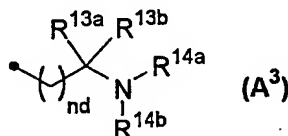
[式中、

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R<sup>2</sup> は水素原子、ハロゲン、低級アルキル、低級アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R<sup>3</sup> は

- 1) 低級アルキルもしくはヒドロキシ置換低級アルキル、
- 2) 低級シクロアルキル、
- 3) ホルミル
- 4) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
- 5) 置換もしくは非置換のアロイル、
- 6) 一般式(A<sup>3</sup>)

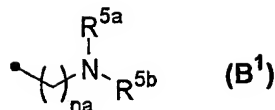


[式中、

nd は 0~3 の整数を表し、

R<sup>13a</sup> および R<sup>13b</sup> は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたは低級アルコキシ置換低級アルキルを表すか、R<sup>13a</sup> および R<sup>13b</sup> が隣接する炭素原子と一緒に低級シクロアルカン環を形成するか、または R<sup>13a</sup> および R<sup>13b</sup> が一緒に酸素原子または硫黄原子を表し、

R<sup>14a</sup> および R<sup>14b</sup> は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、ホルミルまたは一般式(B<sup>1</sup>)



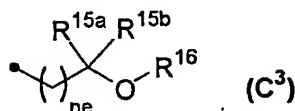
(式中、

na は 2～5 の整数を表し、

R<sup>5a</sup> および R<sup>5b</sup> は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ置換低級アルキルまたはホルミルを表すか、または R<sup>5a</sup> および R<sup>5b</sup> が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表すか、または

R<sup>14a</sup> および R<sup>14b</sup> が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、

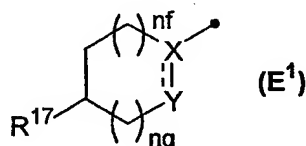
7)一般式(C<sup>3</sup>)



(式中、

ne、R<sup>15a</sup> および R<sup>15b</sup> はそれぞれ前記 nd、R<sup>13a</sup> および R<sup>13b</sup> と同義であり、R<sup>16</sup> は水素原子、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイルまたは低級アルコキシ置換低級アルキルを表す)、

8)一般式(E<sup>1</sup>)



[式中、

nf は 0～3 の整数を表し、

ng は 1～4 の整数を表し、

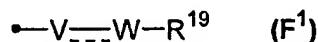
X---Y は CR<sup>18</sup>—CH<sub>2</sub> (式中、R<sup>18</sup> は水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す) または



C=CH を表し、

R<sup>17</sup> は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたはホルミルを表す]、

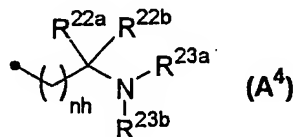
9)一般式(F<sup>1</sup>)



[式中、

V $\text{---}$ W は CR<sup>20</sup>=CR<sup>21</sup> (式中、R<sup>20</sup> および R<sup>21</sup> は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す) または C≡C を表し、

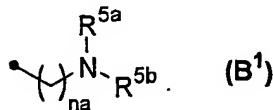
R<sup>19</sup> は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたは一般式(A<sup>4</sup>)



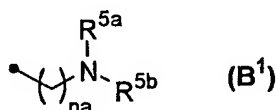
(式中、nh、R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>、R<sup>23a</sup> および R<sup>23b</sup> はそれぞれ前記 nd、R<sup>13a</sup>、R<sup>13b</sup>、R<sup>14a</sup> および R<sup>14b</sup> と同義である) を表すが、

ただし、V $\text{---}$ W が CH=CH であるとき R<sup>19</sup> は置換もしくは非置換のアリールではない]、

10)  $-\text{CH}_2\text{NHR}^{4a}$  [式中、R<sup>4a</sup> は置換もしくは非置換の低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、ホルミルまたは一般式(B<sup>1</sup>)



(式中、 $n_a$ 、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ はそれぞれ前記と同義である)を表す]、  
 $-(CH_2)_{n_b}-C(R^{6a})(R^{6b})(OR^7)$  (式中、 $n_b$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ および $R^7$ はそれぞれ前記 $n_d$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{13b}$ および $R^{16}$ と同義である) および  
 $-NR^{8a}R^{8b}$  [式中、 $R^{8a}$ および $R^{8b}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、ホルミルまたは一般式(B<sup>1</sup>)



(式中、 $n_a$ 、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ はそれぞれ前記と同義である)を表す]  
 からなる群より選ばれる置換基で置換されたアリールまたは

11)  $-CH_2NR^{4b}R^{4c}$  (式中、 $R^{4b}$ および $R^{4c}$ はそれぞれ前記 $R^{14a}$ および $R^{14b}$ と同義である)、

$-(CH_2)_{n_b}-C(R^{6a})(R^{6b})(OR^7)$  (式中、 $n_b$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ および $R^7$ はそれぞれ前記と同義である) および

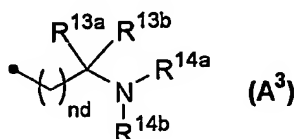
$-NR^{8a}R^{8b}$  (式中、 $R^{8a}$ および $R^{8b}$ はそれぞれ前記と同義である)

からなる群より選ばれる置換基で置換された芳香族複素環基を表し、

Qは水素原子または3,4-ジメトキシベンジルを表す} で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

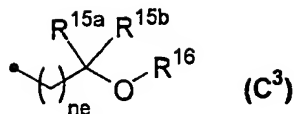
(2)  $R^3$ が

- 1)低級アルキルもしくはヒドロキシ置換低級アルキル、
- 2)低級シクロアルキル、
- 3)ホルミル
- 4)置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
- 5)置換もしくは非置換のアロイル、
- 6)一般式(A<sup>3</sup>)

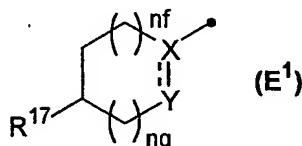


(式中、 $n_d$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{13b}$ 、 $R^{14a}$ および $R^{14b}$ はそれぞれ前記と同義である)、

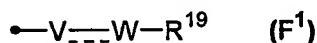
7)一般式(C<sup>3</sup>)



(式中、ne、R<sup>15a</sup>、R<sup>15b</sup> および R<sup>16</sup> はそれぞれ前記と同義である)、  
8)一般式(E<sup>1</sup>)



(式中、nf、ng、X---Y および R<sup>17</sup> はそれぞれ前記と同義である) または  
9)一般式(F<sup>1</sup>)



(式中、V---W および R<sup>19</sup> はそれぞれ前記と同義である)  
である上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(3) R<sup>3</sup> が  $\text{---CH}_2\text{NHR}^{4\text{a}}$  (式中、R<sup>4a</sup> は前記と同義である)、 $\text{---(CH}_2\text{)}_{\text{nb}}\text{---C(R}^{6\text{a}}\text{)(R}^{6\text{b}}\text{)(OR}^7\text{)}$  (式中、nb、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記と同義である) および  $\text{---NR}^{8\text{a}}\text{R}^{8\text{b}}$  (式中、R<sup>8b</sup> および R<sup>8b</sup> はそれぞれ前記と同義である) からなる群より選ばれる置換基で置換されたアリールである上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(4) R<sup>3</sup> が  $\text{---CH}_2\text{NHR}^{4\text{a}}$  (式中、R<sup>4a</sup> は前記と同義である) で置換されたアリールである上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(5) アリールがフェニルである上記(3)または(4)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

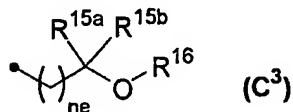
(6) R<sup>3</sup> が  $\text{---CH}_2\text{NR}^{4\text{b}}\text{R}^{4\text{c}}$  (式中、R<sup>4b</sup> および R<sup>4c</sup> はそれぞれ前記と同義である)、 $\text{---(CH}_2\text{)}_{\text{nb}}\text{---C(R}^{6\text{a}}\text{)(R}^{6\text{b}}\text{)(OR}^7\text{)}$  (式中、nb、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記と同義である) および  $\text{---NR}^{8\text{a}}\text{R}^{8\text{b}}$  (式中、R<sup>8b</sup> および R<sup>8b</sup> はそれぞれ前記と同義である) からなる群より選ばれる置換基で置換された芳香族複素環基である上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(7) R<sup>3</sup> が  $\text{---(CH}_2\text{)}_{\text{nb}}\text{---C(R}^{6\text{a}}\text{)(R}^{6\text{b}}\text{)(OR}^7\text{)}$  (式中、nb、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記と同義である) で置換された芳香族複素環基である上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(8) R<sup>3</sup> が  $\text{---NR}^{8\text{a}}\text{R}^{8\text{b}}$  (式中、R<sup>8b</sup> および R<sup>8b</sup> はそれぞれ前記と同義である) で置換された芳香族複素環基である上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(9) 芳香族複素環基がピリジルまたはチアゾリルである上記(6)～(8)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

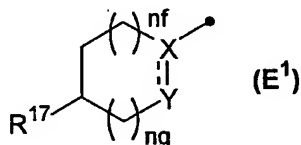
(10)  $R^3$  が一般式( $C^3$ ).



(式中、ne、R<sup>15a</sup>、R<sup>15b</sup> および R<sup>16</sup> はそれぞれ前記と同義である) である上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(11) R<sup>3</sup>が-CH<sub>2</sub>OR<sup>16</sup>(式中、R<sup>16</sup>は前記と同義である)である上記(1)記載の[1.2.4]トリアゾロ[1.5-c]ピリジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(12)  $R^3$ が一般式(E1)

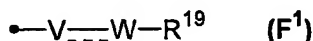


(式中、nf、ng、X---Y および R<sup>17</sup> はそれぞれ前記と同義である) である上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(13) **nf**が1であり、**ng**が1であり、**X---Y**がC=CHである上記(12)  
記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

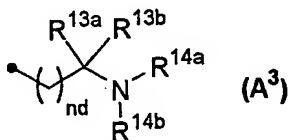
(14) R<sup>17</sup> が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(12)または(13)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(15)  $R^3$  が一般式(F1)



(式中、V---W および R<sup>19</sup>はそれぞれ前記と同義である)である上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(16)  $R^3$  が一般式( $A^3$ )



(式中、nd、R<sup>13a</sup>、R<sup>13b</sup>、R<sup>14a</sup>およびR<sup>14b</sup>はそれぞれ前記と同義である)である

上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(17)  $nd$  が 0 であり、 $R^{13a}$  および  $R^{13b}$  が一緒になって酸素原子を表す上記(16)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(18)  $nd$  が 0 であり、 $R^{13a}$  および  $R^{13b}$  が水素原子である上記(16)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(19)  $R^{14a}$  および  $R^{14b}$  が同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(16)～(18)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(20)  $R^{14a}$  および  $R^{14b}$  が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する上記(16)～(18)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(21)  $R^3$  がホルミル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアロイルである上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(22)  $Q$  が水素原子である上記(1)～(21)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(23)  $R^1$  がフリルである上記(1)～(22)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(24)  $R^2$  が水素原子である上記(1)～(23)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(25) 上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(26) 上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン病治療剤。

(27) 上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するうつ病治療剤。

(28) 上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアデノシン  $A_{2A}$  受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および/または予防剤。

(29) パーキンソン病治療剤の製造のための上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

(30) うつ病治療剤の製造のための上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

(31) アデノシン  $A_{2A}$  受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および/または

予防剤の製造のための上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

(32) 上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患および間歇性跛行症からなる群より選択される疾患の治療剤。

(33) アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患および間歇性跛行症からなる群より選択される疾患の治療剤の製造のための上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

(34) 上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするパーキンソン病の治療方法。

(35) 上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

(36) 上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および/または予防方法。

(37) 上記(1)～(24)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患および間歇性跛行症からなる群より選択される疾患の治療方法。

一般式(I)の各基の定義において、

低級アルキルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1～6 のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられる。

低級アルコキシ、低級アルカノイルおよび低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

ヒドロキシ置換低級アルキルの低級アルキレン部分は、前記低級アルキルから水素原子を 1 つ除去した基と同義である。

低級アルコキシ置換低級アルキルの低級アルコキシ部分および低級アルキレン部分は、それぞれ前記低級アルコキシおよび前記低級アルキルから水素原子を 1 つ除去した基と同義である。

低級シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

ハロゲンハロゲン、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を包含する。

隣接する炭素原子と一緒に形成される低級シクロアルカン環としては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルカン環、より具体的にはシクロプロパン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等があげられる。

アリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等があげられる。

アロイルのアリール部分は前記アリールと同義である。

芳香族複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリドニル等があげられる。

アラルキルは、例えば炭素数 7~15 のアラルキル、より具体的にはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、ジフェニルメチル等のフェニル基が置換した低級アルキル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等のナフチル基が置換した低級アルキル、インデニル基が置換した低級アルキルおよびアントリル基が置換した低級アルキル等を包含する。フェニル基が置換した低級アルキル、ナフチル基が置換した低級アルキル、インデニル基が置換した低級アルキルおよびアントリル基が置換した低級アルキルにおける低級アルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を 1 つ除去した基と同義である。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は、例えばピロリジニル、ピペリジノ、ピロリジノニル、ピペリジノニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロ-1,4-オキサゼピニル、デカヒドロキノリル、デカヒドロイソキノリル、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル等を含有する。

置換低級アルキル、置換低級アルカノイルおよび置換シクロアルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはヒドロキシ、カルボキシ、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイル、アロイル、ホルミル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル、シアノ等があげられる。

上記の置換低級アルキル、置換低級アルカノイルおよび置換シクロアルキルにおける置換基の定義において、低級シクロアルキル、アリール、アロイル、芳香族複素環基、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルカノイルおよび低級アルコキシカルボニルはそれぞれ前記と同義である。アリールオキシのアリール部分およびアラルキルオキシのアラルキル部分は、それぞれ前記アリールおよび前記アラルキルと同義である。ヒドロキシ置換低級アルコキシの低級アルキレン部分は、前記低級アルキルから水素原子を1つ除去した基と同義である。低級アルコキシ置換低級アルコキシの低級アルコキシ部分および低級アルキレン部分は、それぞれ前記低級アルコキシおよび前記低級アルキルから水素原子を1つ除去した基と同義である。アリール置換低級アルカノイルのアリール部分および低級アルキレン部分は、それぞれ前記アリールおよび前記低級アルキルから水素原子を1つ除去した基と同義である。置換アリールおよび置換芳香族複素環基における置換基としては、後記の置換アリールにおける置換基の例示であげるもの等があげられる。

置換アリール、置換アロイル、置換芳香族複素環基および置換アラルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的には低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、芳香族複素環基、ハロゲンアリールオキシ、ハロゲンアラルキルオキシ、カルボキシ、カルバモイル、ホルミル、低級アルカノイル、アロイル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ホルミルおよびその等価体（該等価体としては 1,3-ジオキソラン-2-イル等があげられる）等があげられる。

$R^3$  の定義における

5) 置換もしくは非置換のアロイルにおける置換アロイルの置換基としては、上記の置換アリールにおける置換基で例示したものに  
 $-\text{CH}_2\text{NR}^{4b}\text{R}^{4c}$  (式中、 $\text{R}^{4b}$  および  $\text{R}^{4c}$  はそれぞれ前記と同義である)、 $-(\text{CH}_2)_{nb}$   
 $-\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})(\text{OR}^7)$  (式中、 $nb$ 、 $\text{R}^{6a}$ 、 $\text{R}^{6b}$  および  $\text{R}^7$  はそれぞれ前記と同義である)、  
 $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$  (式中、 $\text{R}^{8a}$  および  $\text{R}^{8b}$  はそれぞれ前記と同義である) 等を加えたもの等があげられる。

上記置換アリール、置換アロイル、置換芳香族複素環基および置換アラルキルにおける置換基の定義において示した低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アリール、アリールオキシ、アロイル、アラルキル、アラルキルオキシ、芳香族複素環基およびハロゲンはそれぞれ前記と同義である。ハロゲン低級アルキルのハロゲン部分および低級アルキレン部分は、それぞれ前記ハロゲンおよび前記低級アルキルから水素原子を1つ除去した基と同義である。ハロゲンアリールオキシのハロゲン部分およびアリーレン部分は、それぞれ前記ハロゲンおよび前記アリールから水素原子を1つ除去した基と同義である。ハロゲンアラルキルオキシのハロゲン



部分、アリーレン部分および低級アルキレン部分は、それぞれ前記ハロゲン、前記アリールから水素原子を1つ除去した基および前記低級アルキルから水素原子を1つ除去した基と同義である。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的には低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、ヒドロキシ、芳香族複素環基、脂環式複素環基、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級シクロアルキル置換低級アルキル等があげられる。ここで示した低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、アラルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、芳香族複素環基、ヒドロキシ置換低級アルキルおよび低級アルコキシ置換低級アルキルはそれぞれ前記と同義である。置換アリールおよび置換アラルキルにおける置換基はそれぞれ前記と同義である。低級シクロアルキル置換低級アルキルの低級シクロアルキル部分および低級アルキレン部分は、それぞれ前記低級シクロアルキルおよび前記低級アルキルから水素原子を1つ除去した基と同義である。脂環式複素環基としては、例えばピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、ホモピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、インドリニル、1,4-ベンゾジオキサニル等があげられる。

以後、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)と呼ぶ。他の式番号で表される化合物についても同様である。化合物(I)の中で Q が 3,4-ジメトキシベンジルであるものはアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有するだけでなく、化合物(I)の中で Q が水素原子であるものの合成中間体としても有用であり、以後化合物(IQ)と呼ぶ。一般式(I)において Q が水素原子である化合物は必要に応じ化合物(IH)と呼ぶ。

本発明中の好ましい化合物の例としては、一般式(I)において Q が水素原子である化合物(IH)があげられる。以下、化合物(IH)における好適な例をあげてゆく。

R<sup>1</sup> がフリルであり、かつ R<sup>2</sup> が水素原子である化合物が好ましく、さらに R<sup>3</sup> が  $-\text{CH}_2\text{NHR}^{4a}$  (式中、R<sup>4a</sup> は前記と同義である)、 $-(\text{CH}_2)_{nb}-\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})(\text{OR}^7)$  (式中、nb、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記と同義である) および  $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$  (式中、R<sup>8a</sup> および R<sup>8b</sup> はそれぞれ前記と同義である) からなる群より選ばれる置換基で置換されたアリール

R<sup>3</sup> が  $-\text{CH}_2\text{NR}^{4b}\text{R}^{4c}$  (式中、R<sup>4b</sup> および R<sup>4c</sup> はそれぞれ前記と同義である)、 $-(\text{CH}_2)_{nb}-\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})(\text{OR}^7)$  (式中、nb、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記と同義である) および  $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$  (式中、R<sup>8a</sup> および R<sup>8b</sup> はそれぞれ前記と同義である) からなる群より選ばれる置換基で置換された芳香族複素環基である化合物、

$R^3$ が $-\text{CH}_2\text{NHR}^{4a}$  (式中、 $R^{4a}$ は前記と同義である) で置換されたアリールである化合物、

$R^3$ が $-(\text{CH}_2)_{nb}-\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})(\text{OR}^7)$  (式中、 $nb$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ および $R^7$ はそれぞれ前記と同義である) で置換されたアリールである化合物、

$R^3$ が $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$  (式中、 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  はそれぞれ前記と同義である) で置換された芳香族複素環基である化合物、

$R^3$ が一般式(C<sup>3</sup>)である化合物、

$R^3$ が一般式(F<sup>1</sup>)である化合物または

$R^3$ が一般式(A<sup>3</sup>)である化合物が好ましい。

また、 $R^3$ が一般式(A<sup>3</sup>)である化合物の中では、特に  $nd$  が 0 であり、かつ  $R^{13a}$  および  $R^{13b}$  が一緒になって酸素原子である化合物、または  $nd$  が 0 であり、かつ  $R^{13a}$  および  $R^{13b}$  が水素原子である化合物がより好ましい。

また、 $R^1$ がフリルであり、かつ  $R^2$ が水素原子であり、さらに  $R^3$ が一般式(E<sup>1</sup>)である化合物も好ましく、その中でも  $nf$  が 1 であり、 $ng$  が 1 であり、 $\text{X} \cdots \text{Y}$  が  $\text{C}=\text{CH}$  である化合物がより好ましい。

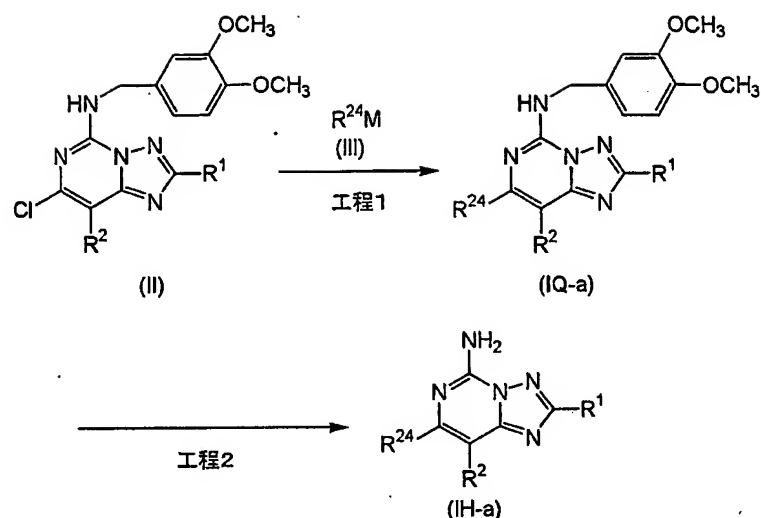
化合物(I)の薬理上許容される塩は、薬理上許容される金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、酸付加塩等を包含する。化合物(I)の薬理上許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理上許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理上許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理上許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられ、薬理上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられる。

次に、化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下の製造法における説明において、例えば化合物(IQ-a)、化合物(IIH-a)と記載しても該化合物は必ずしも全てが、化合物(I)の範囲に含まれるわけではない。

#### 製造法 1

$R^3$  が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物(IIH-a)は以下の工程で製造することができる。



[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{24}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、Mはトリブチルスズ、トリメチルスズ、トリフェニルスズ、ジ(低級アルキル)ホウ素、低級シクロアルキルホウ素またはボランジヒドロキシホウ素を表す]

上記の定義において、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換の芳香族複素環基はそれぞれ前記と同義であり、ジ(低級アルキル)ホウ素の2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよく、それぞれ前記低級アルキルと同義であり、低級シクロアルキルホウ素の低級シクロアルキル部分は前記低級シクロアルキルと同義である。

#### 工程1

WO98/42711 に記載の方法により製造される化合物(II)を不活性溶媒中、触媒量のパラジウム化合物の存在下、1~10 当量の化合物(III)と通常室温~140℃の間の温度で、10 分間~48 時間反応させることにより、化合物(IQ-a)を得ることができる。

反応は、0.2~5 当量、好ましくは1 当量の無機塩または塩基を添加して行うこともできる。無機塩としては、例えば塩化リチウム、塩化カリウム、酸化銀、酸化銅、硝酸銀、酢酸銀等があげられ、塩基としては、例えばトリエチルアミン、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられ、中でも炭酸ナトリウムが好ましい。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン、水等、好ましくは THF、DMF、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用い

られる。

パラジウム化合物としては、例えば塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)、塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)等、好ましくは塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等があげられる。

#### 工程 2-1

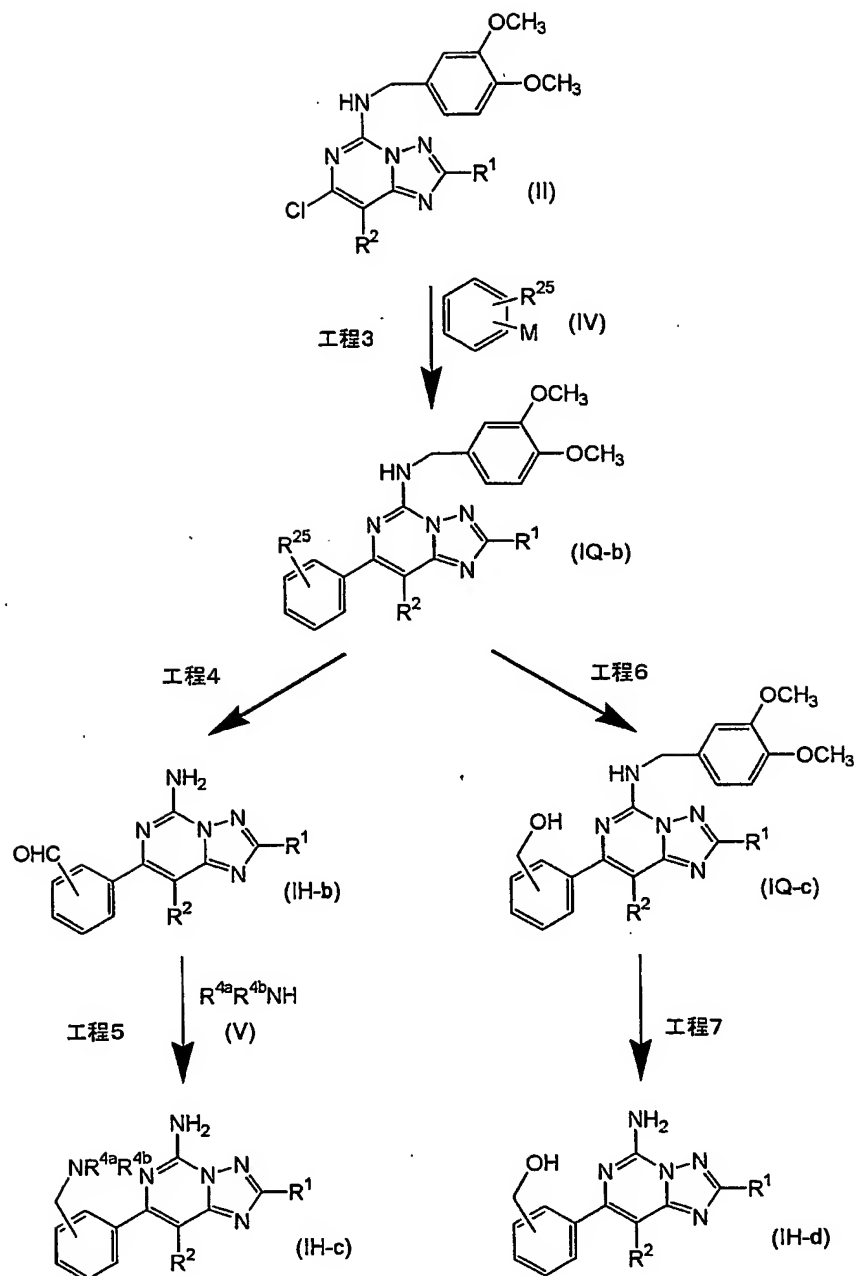
化合物(IQ-a)を、例えば塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸中、好ましくはトリフルオロ酢酸、またはトリフルオロ酢酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合酸中、通常 10℃～100℃の間の温度で、10 分間～24 時間処理することにより、化合物(IH-a)を得ることができる。または、例えば塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸中、好ましくはトリフルオロ酢酸中、1～10 当量、好ましくは 4 当量のアニソール、ジメトキシベンゼンまたはトリメトキシベンゼン、好ましくはアニソールの存在下、1～50 当量、好ましくは 3～5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸または硫酸で、通常 -0℃～80℃の間の温度、好ましくは 10℃～40℃の間の温度で、10 分間～18 時間処理することによっても、化合物(IH-a)を得ることができる。

#### 工程 2-2

化合物(IH-a)は化合物(IQ-a)から以下の方法によっても製造することができる。

化合物(IQ-a)を不活性溶媒中、1～10 当量、好ましくは 3～5 当量の適当な酸化剤、例えば硝酸二アンモニウムセリウム(CAN)、ジクロロジシアノベンゾキノン(DDQ)等、好ましくは DDQ で、通常 0℃～使用する不活性溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温で、1～48 時間、好ましくは 3～5 時間処理することにより、化合物(IH-a)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもクロロホルムと水の 2 相系溶媒が好ましい。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ および $M$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{25}$ はホルミルまたはホルミル等価体を表し、該ホルミル等価体としては例えば1,3-ジオキソラン-2-イル等のアセタールがあげられる)

## 製造法2

化合物(IH-b)は以下の工程で製造することができる。

### 工程3

化合物(II)と 1~10 当量の化合物(IV)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-b)を得ることができる。

### 工程4

化合物(IQ-b)を用いて、製造法1の工程2-1または工程2-2と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-b)を得ることができる。

なお、R<sup>25</sup>がホルミル等価体である場合の化合物(IQ-b)を用いて、かつ製造法1の工程2-2と同様な反応を行う場合には、該反応で得られる化合物をさらに不活性溶媒中、1~50当量、好ましくは3~5当量の例えば塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸で、0℃~使用する不活性溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温で、1~48時間、好ましくは3~10時間処理することにより化合物(IH-b)へ導くことができる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもTHFと水の混合溶媒が好ましい。

### 製造法3

化合物(IH-c)は以下の工程で製造することができる。

#### 工程5

化合物(IH-b)を不活性溶媒中、1当量~大過剰の、好ましくは1~3当量の還元剤の存在下、1当量~大過剰の、好ましくは1~10当量の化合物(V)と、通常-78℃~100℃の間の温度、好ましくは0℃~50℃の間の温度で、10分間~24時間反応させることにより、化合物(IH-c)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ヘキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもTHF、ジクロロメタンまたはこれらの混合溶媒が好ましい。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等があげられ、中でもトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

反応は、必要に応じて触媒量~大過剰の、好ましくは0.5~5当量の酸を添加して行ってもよい。酸としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、塩酸等があげられ、中でも酢酸が好ましい。

### 製造法4

化合物(IH-d)は以下の工程で製造することができる。

#### 工程6

製造法2の工程3で得られる化合物(IQ-b)を、不活性溶媒中、2~4当量の還元剤の存在下、通常-78℃~40℃の間の温度で、10分間~24時間、好ましくは1~3時間処理することにより、化合物(IQ-c)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジ

クロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもメタノールまたは THF が好ましい。

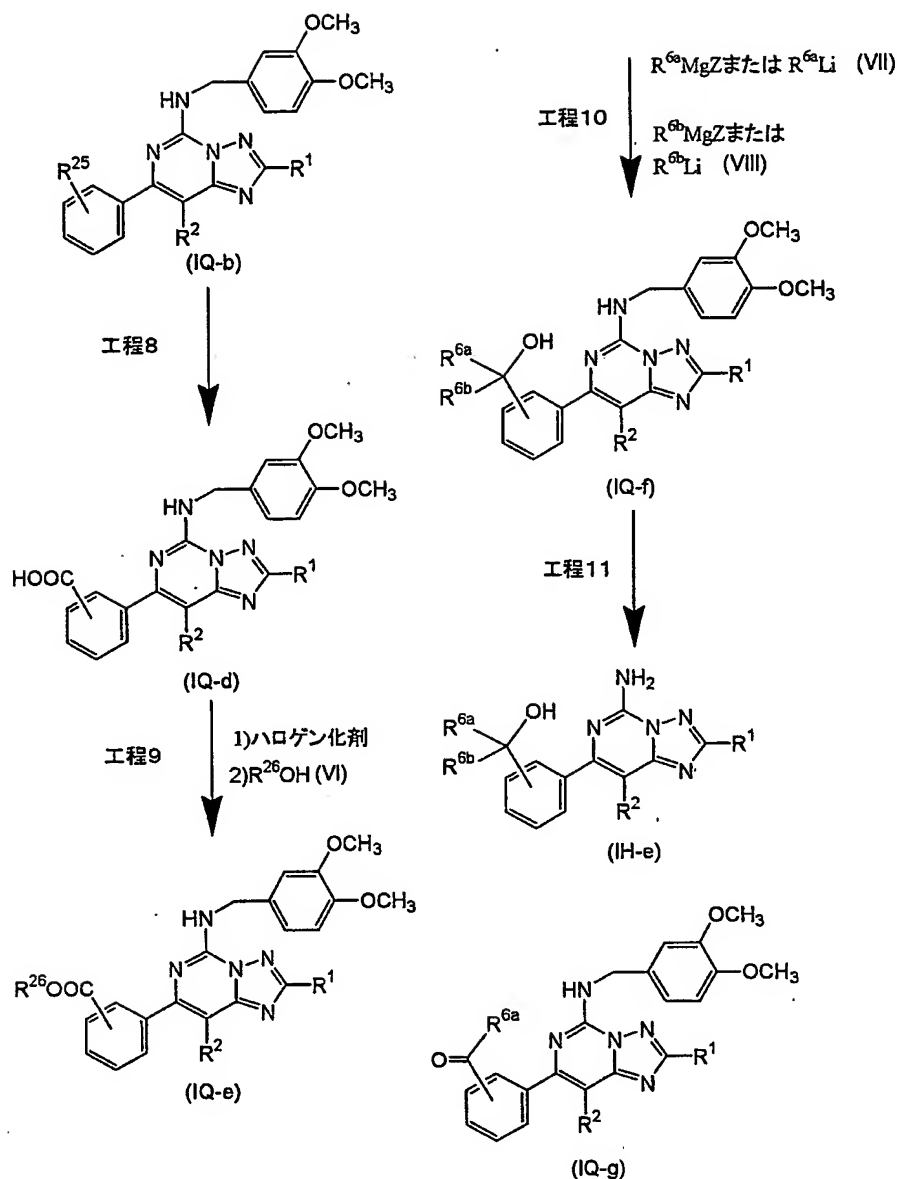
還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソプロピル水素化アルミニウムリチウム等があげられ、中でも水素化ホウ素ナトリウムまたはジイソプロピル水素化アルミニウムリチウムが好ましい。

#### 工程 7

化合物(IQ-c)を用いて、製造法 1 の工程 2-1 または工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-d)を得ることができる。

#### 製造法 5

化合物(IH-e)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>およびR<sup>25</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>26</sup>は低級アルキルを表し、Zはハロゲンを表し、該低級アルキルおよび該ハロゲンはそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 8

製造法2の工程3で得られる化合物(IQ-b)を、不活性溶媒中、2~4当量の酸化剤で、通常0℃~80℃の間の温度で、10分間~24時間、好ましくは1~3時間処理することにより、化合物(IQ-d)を得ることができる。

反応は、必要に応じて0.1~4当量の添加剤を添加して行ってもよい。添加剤としては、例えば酢酸等の有機物、硫酸、スルファミン酸、酸化ルテミウム等の無機物等があげられる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、



DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、塩酸、酢酸、無水酢酸、硫酸、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でも酢酸、水またはこれらの混合溶媒が好ましい。

酸化剤としては、例えば硝酸銀、酸化銀(I)、酸化銀(II)、クロム酸、クロクロム酸ピリジニウム、ニクロクロム酸ピリジニウム、過マンガン酸カリウム、過ヨウ素酸ナトリウム、過塩素酸ナトリウム、過酸化水素等があげられ、中でも硝酸銀または過塩素酸ナトリウムが好ましい。

#### 工程 9

化合物(IQ-d)を不活性溶媒中、1~20 当量のハロゲン化剤で、通常 0℃~80℃の間の温度、好ましくは室温で、10 分間~24 時間処理し、得られた化合物(IQ-d)の酸ハロゲン化物を 1 当量~大過剰の化合物(VI)と反応させることにより、化合物(IQ-e)を得ることができる。

ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リン等があげられ、中でもオキサリルクロリドが好ましい。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)、N-メチルモルホリン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもジクロロメタンが好ましい。

#### 工程 10-1 : R<sup>6a</sup> と R<sup>6b</sup> が同一である場合の化合物(IQ-f)の製造

化合物(IQ-e)を不活性溶媒中、1~20 当量、好ましくは 2~5 当量の有機金属試薬(VII)と-100℃~50℃の間の温度、好ましくは-78℃~25℃の間の温度で、1 分間~48 時間反応させることにより、R<sup>6a</sup> と R<sup>6b</sup> が同一である場合の化合物(IQ-f)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジクロロメタン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でも THF またはジエチルエーテルが好ましい。

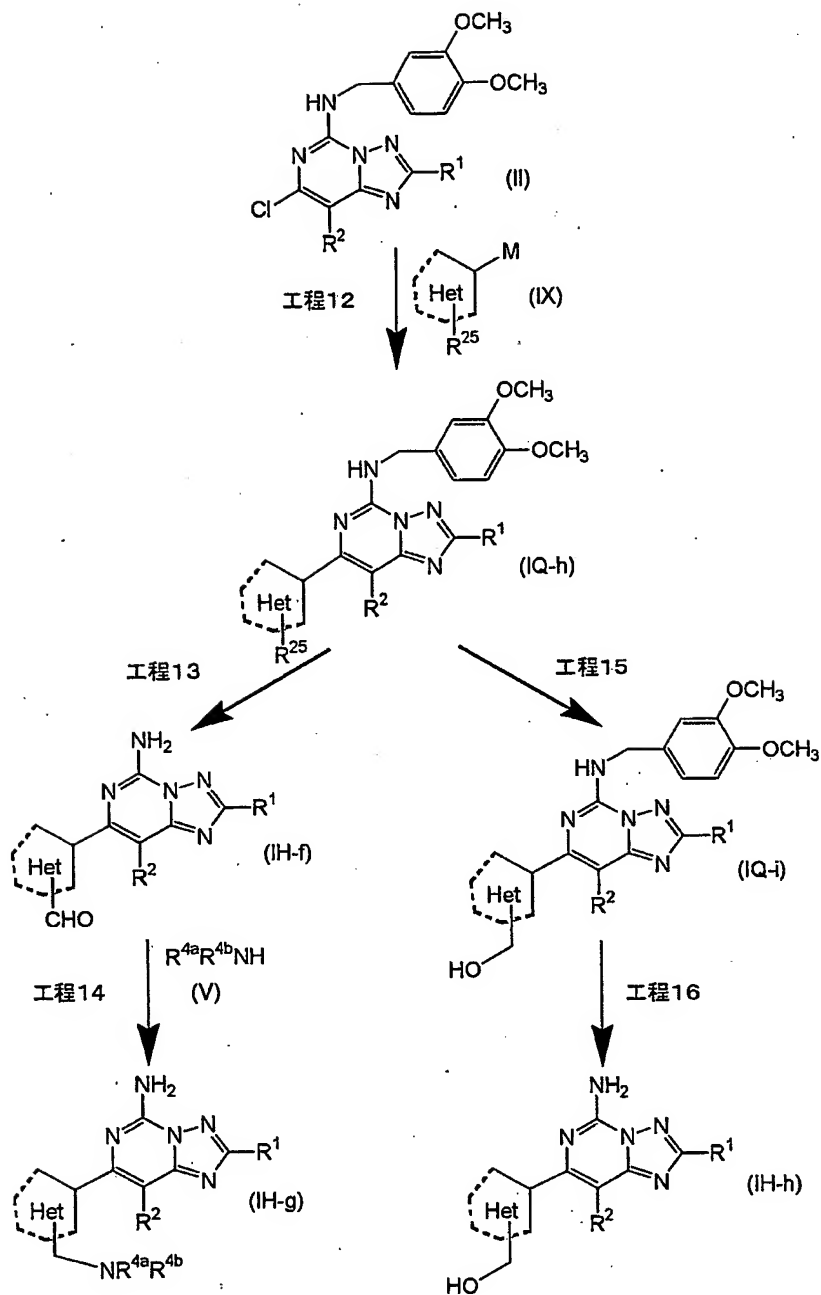
#### 工程 10-2 : R<sup>6a</sup> と R<sup>6b</sup> が異なる場合の化合物(IQ-f)の製造

化合物(IQ-e)を用いて、1~1.2 当量の有機金属試薬(VII)を使用する以外は工程 10-1 と同様な操作を行うことにより、化合物(IQ-g)を得ることができる。

さらに、得られた化合物(IQ-g)を用いて、1~20 当量の有機金属試薬(VIII)を使用する以外は工程 10-1 と同様な操作を行うことにより、R<sup>6a</sup> と R<sup>6b</sup> が異なる場合の化合物(IQ-f)を得ることができる。

#### 工程 11

化合物(IQ-f)を用いて、製造法 1 の工程 2-1 または工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-e)を得ることができる。



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{25}$ および $M$ はそれぞれ前記と同義であり、



で表される部分は芳香族複素環を表し、該芳香族複素環は前記芳香族複素環基に水素原子を1つ付加した環と同義である]

#### 製造法 6

化合物(IH-f)は以下の工程で製造することができる。

工程 1 2

化合物(II)と 1~10 当量の化合物(IX)を用いて、製造法 2 の工程 3 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-h)を得ることができる。

工程 1 3

化合物(IQ-h)を用いて、製造法 2 の工程 4 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-f)を得ることができる。

製造法 7

化合物(IH-g)は以下の工程で製造することができる。

工程 1 4

製造法 6 の工程 1 3 で得られる化合物(IH-f)を用いて、製造法 3 の工程 5 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-g)を得ることができる。

製造法 8

化合物(IH-h)は以下の工程で製造することができる。

工程 1 5

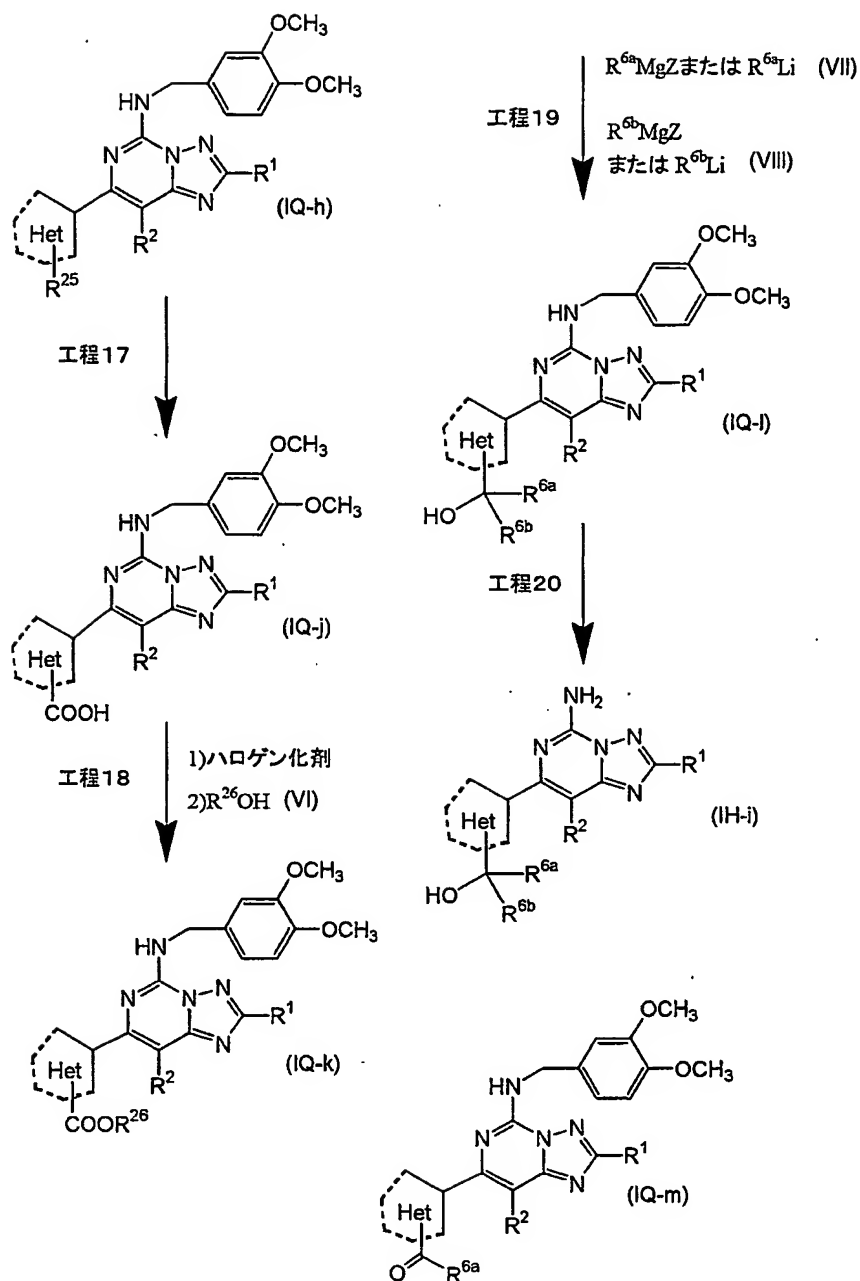
製造法 6 の工程 1 2 で得られる化合物(IQ-h)を用いて、製造法 4 の工程 6 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-i)を得ることができる。

工程 1 6

化合物(IQ-i)を用いて、製造法 1 の工程 2-1 または工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-h)を得ることができる。

製造法 9

化合物(IH-i)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>26</sup>、Zおよび



はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程17

製造法6の工程12で得られる化合物(IQ-h)を用いて、製造法5の工程8と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-j)を得ることができる。

## 工程 18

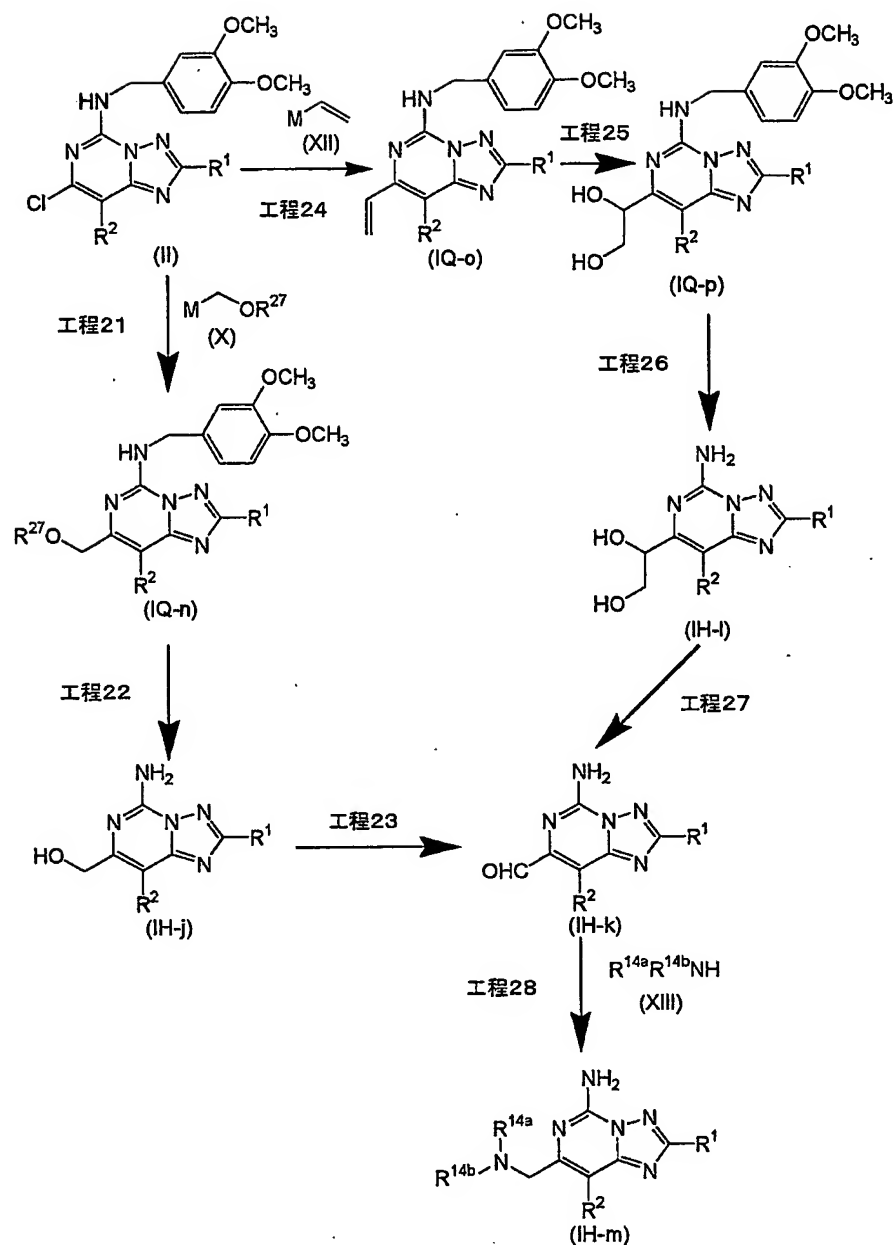
化合物(IQ-j)を用いて、製造法5の工程9と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-k)を得ることができる。

## 工程 19

化合物(IQ-k)を用いて、製造法5の工程10-1と同様な反応を行うことにより、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ が同一である場合の化合物(IQ-l)を得ることができる。また、化合物(IQ-k)を用いて、製造法5の工程10-2と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-m)を経て、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ が異なる場合の化合物(IQ-l)を得ることができる。

## 工程 20

化合物(IQ-l)を用いて、製造法5の工程11と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-i)を得ることができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $M$ 、 $R^{14a}$  および  $R^{14b}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{27}$  は水素原子、トリメチルシリル、トリエチルシリルまたは *tert*-ブチルジメチルシリルを表す)

#### 製造法 10

化合物(IH-j)は以下の工程で製造することができる。

##### 工程 2 1

化合物(II)と化合物(X)を用いて、製造法 1 の工程 1 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-n)を得ることができる。

##### 工程 2 2

化合物(IQ-n)を用いて、製造法1の工程2-1と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-j)を得ることができる。

#### 製造法11

化合物(IH-k)は以下の工程で製造することができる。

##### 工程23

製造法10の工程22で得られる化合物(IH-j)を、不活性溶媒中、1当量～大過剰の酸化剤で、通常0℃～100℃の間の温度、好ましくは室温で、10分間～24時間処理することにより、化合物(IH-k)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、水、ピリジン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもDMFが好ましい。

酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム、過マンガン酸カリウム、三酸化硫黄-ピリジン、オキソソ（登録商標）等があげられ、中でも二酸化マンガンが好ましい。

また、化合物(IH-k)は以下の工程によっても得ることができる。

##### 工程24

化合物(II)と化合物(XII)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-o)を得ることができる。

##### 工程25

化合物(IQ-o)に不活性溶媒中、触媒量～2当量、好ましくは0.01当量の四酸化オスミウムおよび1～10当量、好ましくは2当量の適当な酸化剤の存在下、0℃～100℃の間の温度、好ましくは室温で、1～24時間、好ましくは2～3時間処理することにより、化合物(IQ-p)を得ることができる。反応は、さらに1～10当量、好ましくは2当量の三級アミンを添加して行ってもよい。

不活性溶媒としては、例えばアセトン、ジエチルエーテル、THF、アセトニトリル、水、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもTHFまたはアセトンが好ましい。

酸化剤としては、例えば4-メチルモルホリン-N-オキシド、トリメチルアミン-N-オキシド、フェリシアン酸カリウム等があげられ、中でも4-メチルモルホリン-N-オキシドが好ましい。

三級アミンとしては、例えば4-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等があげられ、中でも4-メチルモルホリンが好ましい。

##### 工程26

化合物(IQ-p)を用いて、製造法1の工程2-1と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-l)を得ることができる。

##### 工程27

化合物(IH-l)を不活性溶媒中、1～10当量、好ましくは1.5当量のメタ過ヨウ素

酸ナトリウムで処理することにより、化合物(IH-k)を得ることができる。

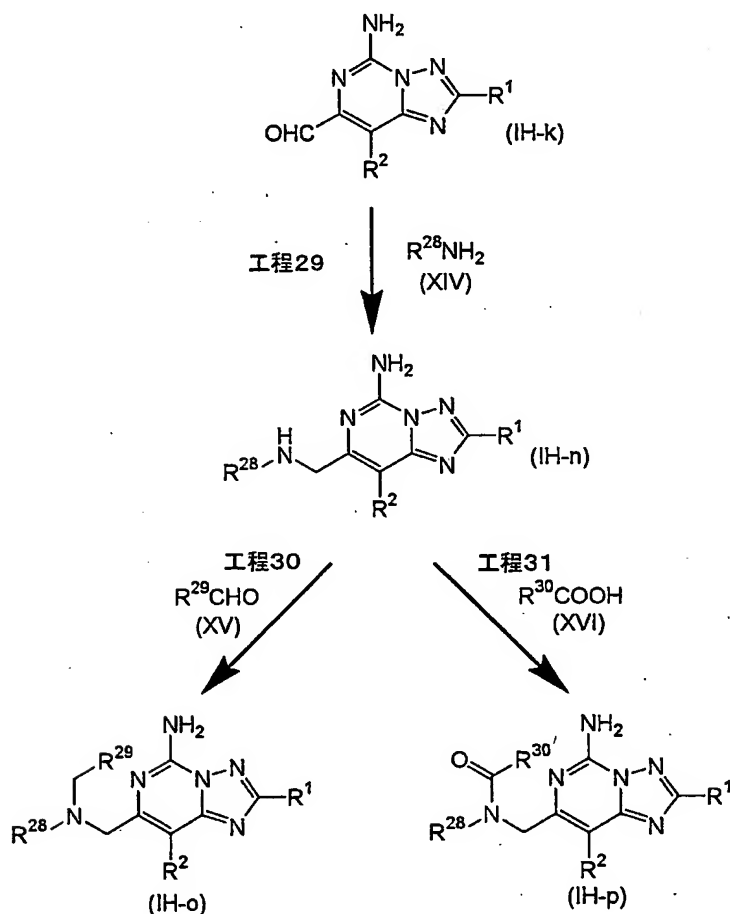
不活性溶媒としては、例えば THF、水、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもジクロロメタンまたは水が好ましい。

### 製造法 1 2

化合物(IH-m)は以下の工程で製造することができる。

#### 工程 2 8

製造法 1 1 の工程 2 3 または工程 2 7 で得られる化合物(IH-k)と化合物(XIII)を用いて、製造法 3 の工程 5 と同様な反応を行うことにより化合物(IH-m)を得ることができる。



(式中、R<sup>1</sup>および R<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>28</sup>は R<sup>14a</sup>と同義であり、R<sup>29</sup>は R<sup>14a</sup>が表す低級アルキルから末端のメチレン鎖が除去された基を表し、R<sup>30</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、該低級アルキルおよび該置換低級アルキルにおける置換基はそれぞれ前記と同義である)

### 製造法 1 3

化合物(IH-n)は以下の工程で製造することができる。

#### 工程 2 9



製造法 1 1 の工程 2 3 または工程 2 7 で得られる化合物(IH-k)と化合物(XIV)を用いて、製造法 3 の工程 5 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-n)を得ることができる。

#### 製造法 1 4

化合物(IH-o)は以下の工程で製造することができる。

##### 工程 3 0

製造法 1 3 の工程 2 9 で得られる化合物(IH-n)と化合物(XV)を用いて、製造法 3 の工程 5 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-o)を得ることができる。

#### 製造法 1 5

化合物(IH-p)は以下の工程で製造することができる。

##### 工程 3 1

1~20 当量のハロゲン化剤と 1~10 当量の化合物(XVI)から調製される化合物(XVI)の酸ハロゲン化物を塩基性溶媒中、製造法 1 3 の工程 2 9 で得られる化合物(IH-n)と通常-10℃~100℃の間の温度、好ましくは室温で、10 分間~24 時間反応させることにより、化合物(IH-p)を得ることができる。

塩基性溶媒としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を単独でもしくは混合して用いるか、または例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒と例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を混合して用いることができ、中でもピリジンが好ましい。

ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リン等があげられ、中でも塩化チオニルが好ましい。

また、化合物(IH-p)の製造では、ペプチド化学で常用される手法を用いることもできる。

すなわち、化合物(IH-n)を不活性溶媒中、0.5~10 当量の縮合剤の存在下、1~10 当量の化合物(XVI)と通常 0℃~50℃の間の温度で 10 分間~70 時間反応させることにより、化合物(IH-p)を得ることができる。

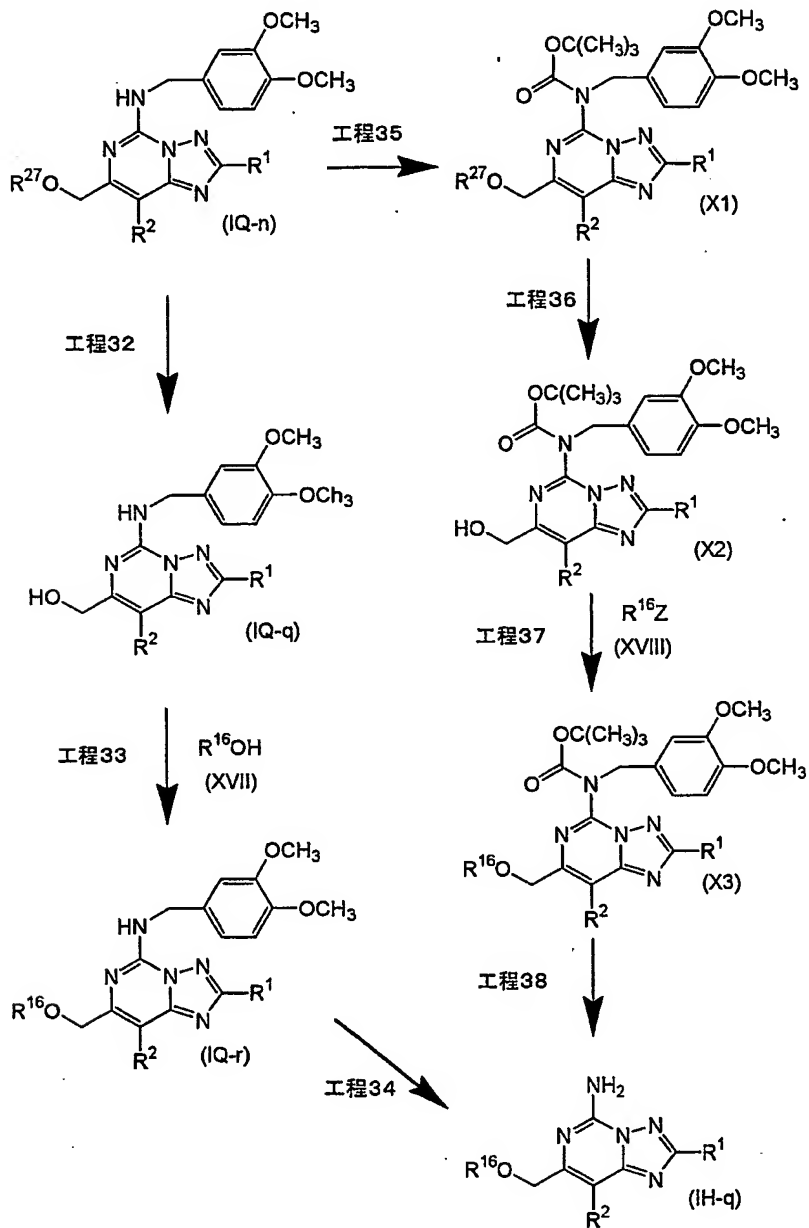
不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でも DMF または THF が好ましい。

縮合剤としては、例えば 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド結合ポリスチレンレジン (EDC レジン) 等があげられる。また、例えば N-ヒドロキシコハク酸イミド、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等、好ましくは 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を縮合剤と共に用いることもできる。

EDC レジンは、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、34 巻、48 号、7685 頁 (1993 年) 記載の方法で製造することができる。

#### 製造法 16

化合物(IH-q)は以下の工程で製造することができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{16}$  および  $R^{27}$  はそれぞれ前記と同義であり、Z はハロゲンを表し、該ハロゲンは前記と同義である)

#### 工程 32

製造法 10 の工程 21 で得られる化合物(IQ-n)を不活性溶媒中、1~10 当量、好ましくは 1~3 当量のフッ化試薬で処理することにより、化合物(IQ-q)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でも THF が好ましい。

フッ化試薬としては、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素、フッ化水素ピリジン塩、フッ化セシウム、フッ化カリウム、三フッ化ホウ素エーテル錯体等があげられ、中でもテトラブチルアンモニウムフルオリドが好ましい。

### 工程 3 3

化合物(IQ-q)を不活性溶媒中、1~10 当量、好ましくは 1~3 当量の酸素原子受容体剤と 2 つの水素原子受容体剤の共存下、1~10 当量、好ましくは 1~3 当量の化合物(XVII)と反応させることにより、化合物(IQ-r)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジクロロメタン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でも THF が好ましい。

酸素原子受容体剤としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等があげられる。2 つの水素原子受容体剤としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、N,N,N',N'-テトラメチルアザジカルボキサミド、1,1'-(アザジカルボニル)ジピペラジン、N,N,N',N'-テトライソプロピルアザジカルボキサミド、シアノメチルトリブチルホスホラン [(シアノメチレン)トリブチルホスホラン] 等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。中でもトリフェニルホスフィンとジエチルアゾジカルボキシレートの組み合わせが好ましい。また、反応はこれら酸素原子受容体剤と 2 つの水素原子受容体剤の代わりに、シアノメチルトリブチルホスホランを単独で添加して行うこともできる。

### 工程 3 4

化合物(IQ-r)を用いて、製造法 1 の工程 2-1 または工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-q)を得ることができる。

化合物(IH-q)は以下の工程によっても製造することができる。

### 工程 3 5

製造法 10 の工程 2 1 で得られる化合物(IQ-n)を不活性溶媒中、0.1 当量~大過剰の塩基存在下、1~10 当量、好ましくは 1~1.5 当量の例えばジ-tert-ブチルジカーボネート、N-tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ-2-フェニルアセトニトリル、S-tert-ブトキシカルボニル-4,6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン、tert-ブチル-2,4,5-トリクロロフェニルカーボネート等、好ましくはジ-tert-ブチルジカーボネートと、0℃~100℃の間の温度、好ましくは 0℃~室温の間の温度で、反応させることにより、化合物(X1)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもジクロロメタンが好ましい。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でも2~4当量のトリエチルアミンと0.1~0.3当量の4-ジメチルアミノピリジンの混合物が好ましい。

#### 工程 3 6

化合物(X1)を用いて、工程 3 2 と同様な反応を行うことにより、化合物(X2)を得ることができる。

#### 工程 3 7

化合物(X2)を無溶媒でまたは不活性溶媒中、1~3 当量の塩基存在下、1 当量~大過剰の化合物(XVIII)と通常 10℃~200℃の間の温度で 10 分間~48 時間反応させることにより、化合物(X3)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等があげられる。

また、化合物(X3)は、化合物(X2)を無溶媒でまたは不活性溶媒中、1 当量~大過剰の化合物(XVIII)と、好ましくは 1~3 当量の酸化銀の存在下、反応させることによっても得ることができる。

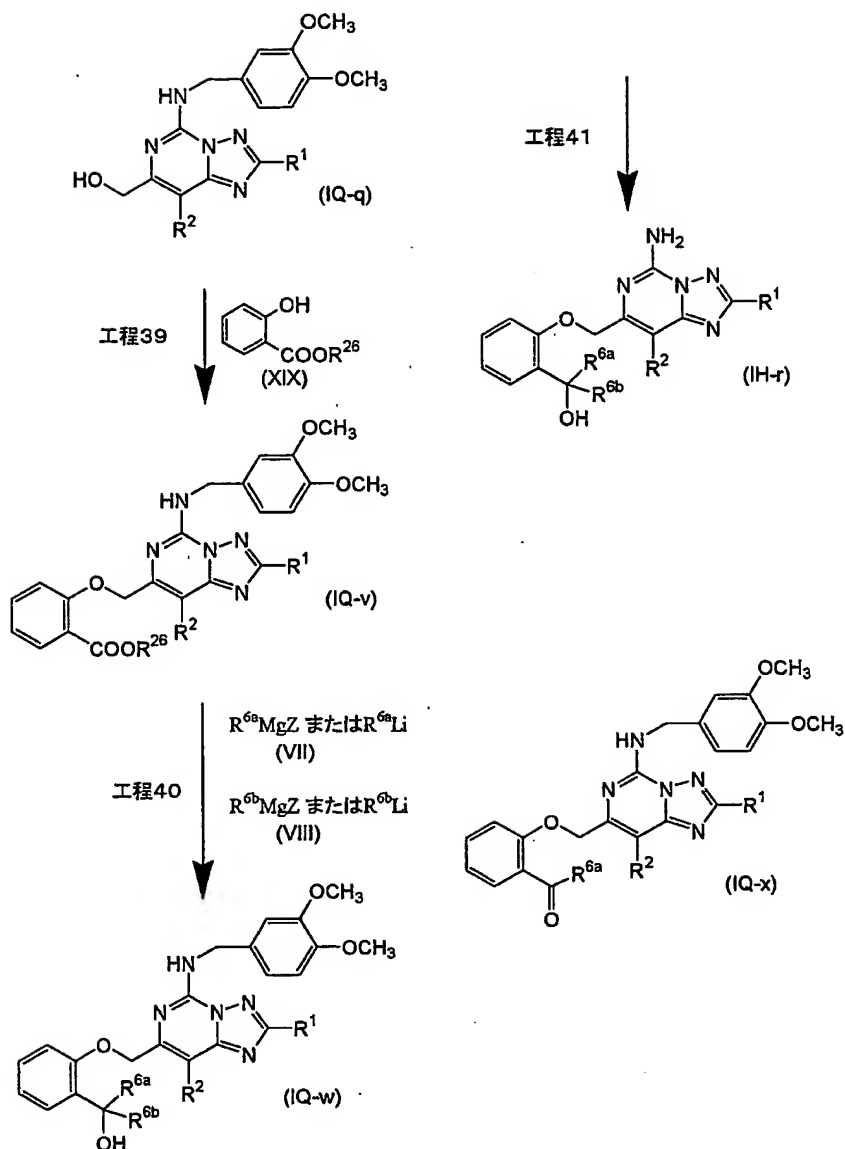
不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

#### 工程 3 8

化合物(X3)を用いて、製造法 1 の工程 2-1 または工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-q)を得ることができる。

#### 製造法 1 7

化合物(IH-r)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>26</sup>およびZはそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 3 9

製造法 1 6 の工程 3 2 で得られる化合物(IQ-q)と化合物(XIX)を用いて、製造法 1 6 の工程 3 3 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-v)を得ることができる。

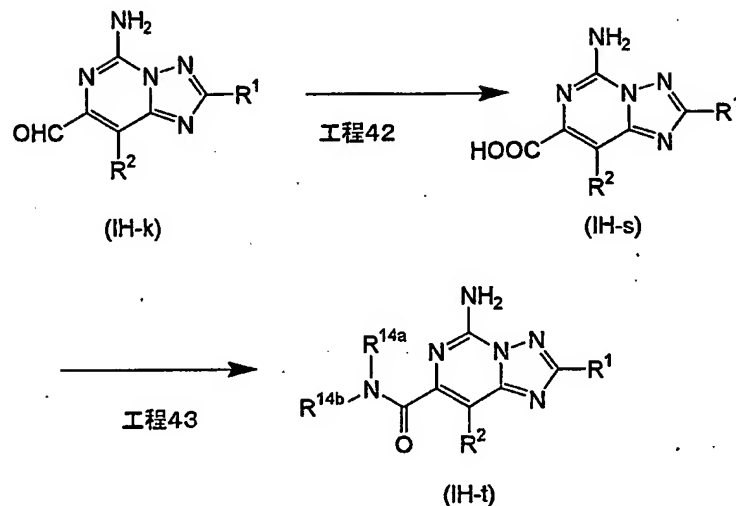
#### 工程 4 0

化合物(IQ-v)を用いて、製造法 5 の工程 1 0 - 1 と同様な反応を行うことにより、R<sup>6a</sup> と R<sup>6b</sup> が同一である場合の化合物(IQ-w)を得ることができる。また、化合物(IQ-v)を用いて、製造法 5 の工程 1 0 - 2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-x)を経て R<sup>6a</sup> と R<sup>6b</sup> が異なる場合の化合物(IQ-w)を得ることができる。

#### 工程 4 1

化合物(IQ-w)を用いて、製造法 1 の工程 2 - 1 または工程 2 - 2 と同様な反応

を行うことにより、化合物(IH-r)を得ることができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>14a</sup>およびR<sup>14b</sup>はそれぞれ前記と同義である)

#### 製造法 18

化合物(IH-s)は以下の工程で製造することができる。

##### 工程 42

製造法 11 の工程 23 または工程 27 で得られる化合物(IH-k)を用いて、製造法 5 の工程 8 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-s)を得ることができる。

#### 製造法 19

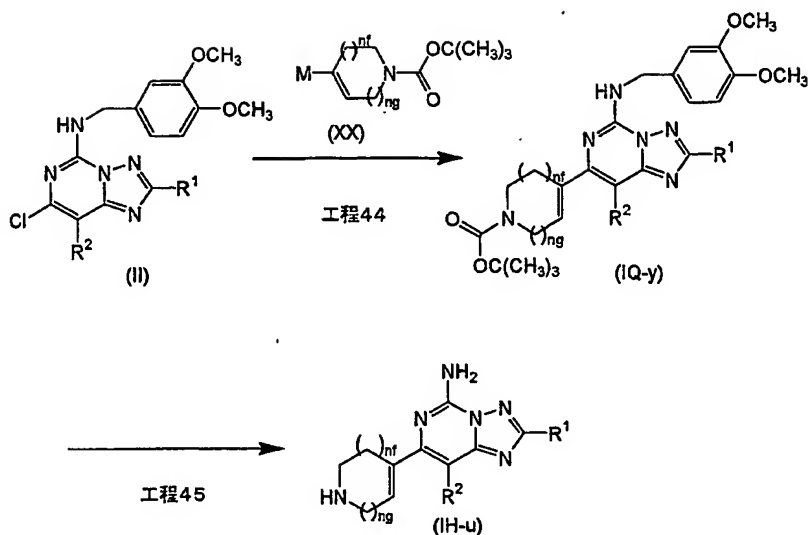
化合物(IH-t)は以下の工程で製造することができる。

##### 工程 43

製造法 18 の工程 42 で得られる化合物(IH-s)と R<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>NH を用いて、製造法 15 の工程 31 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-t)を得ることができる。

#### 製造法 20

化合物(IH-u)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、M、nf および ng はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 4 4

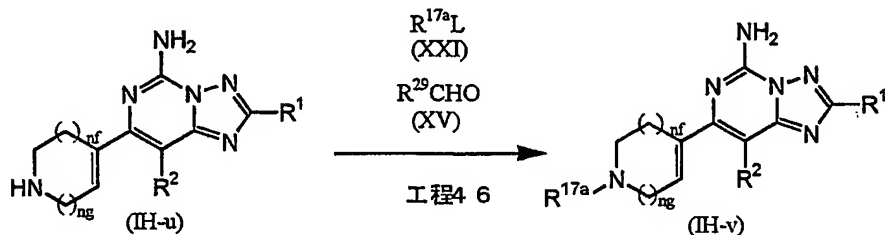
化合物(II)と化合物(XX)を用いて、製造法 1 の工程 1 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-y)を得ることができる。

#### 工程 4 5

化合物(IQ-y)を用いて、製造法 1 の工程 2-1 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-u)を得ることができる。

#### 製造法 2 1

化合物(IH-v)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>29</sup>、nf および ng はそれぞれ前記と同義であり、L はハロゲン、メタンスルホニル、p-トルエンスルホニルまたはトリフルオロメタンスルホニルを表し、R<sup>17a</sup>は前記の R<sup>17</sup> の定義から水素原子を除いた基を表し、該ハロゲンは前記と同義である)

#### 工程 4 6

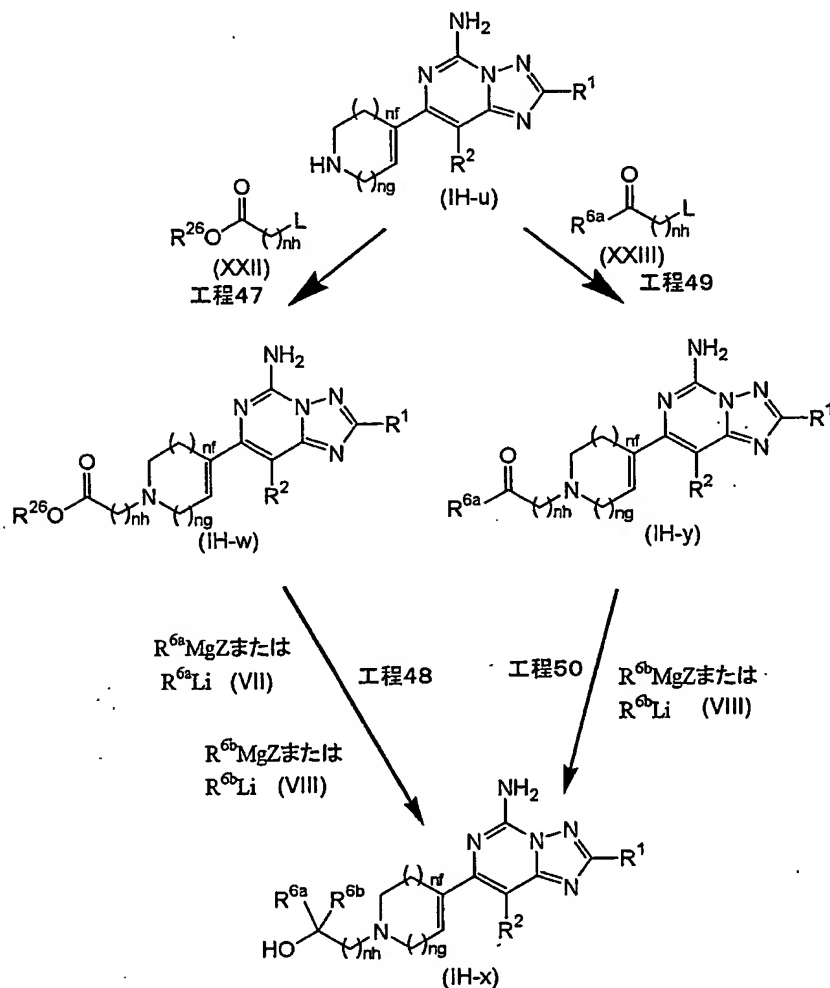
製造法 2 0 の工程 4 5 で得られる化合物(IH-u)を無溶媒でまたは不活性溶媒中、1~3 当量の塩基存在下、1 当量~大過剰の化合物(XXI)と通常 10℃~200℃の間の温度で 10 分間~48 時間反応させることにより、化合物(IH-v)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオ

キサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU等があげられる。

また、化合物(IH-v)は化合物(IH-u)と化合物(XV)を用いて、製造法3の工程5と同様な方法によっても得ることができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>26</sup>、L、nf および ng はそれぞれ前記と同義であり、nh は 0~3 の整数を表す)

## 製造法 2 2

化合物(IH-w)は以下の工程で製造することができる。

### 工程 4 7

製造法20の工程45で得られる化合物(IH-u)と化合物(XXII)を用いて、製造法21の工程46と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-w)を得ることができる。



製造法 2 3

化合物(IH-x)は以下の工程で製造することができる。

工程 4 8

製造法 2 2 の工程 4 7 で得られる化合物(IH-w)を用いて、製造法 5 の工程 1 0 - 1 と同様な反応を行うことにより、R<sup>6a</sup> と R<sup>6b</sup> が同一である場合の化合物(IH-x)を得ることができる。また、化合物(IH-w)を用いて、工程 1 0 - 2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-y)を経て、R<sup>6a</sup> と R<sup>6b</sup> が異なる場合の化合物(IH-x)を得ることができる。

製造法 2 4

化合物(IH-x)は以下の工程によっても製造することができる。

工程 4 9

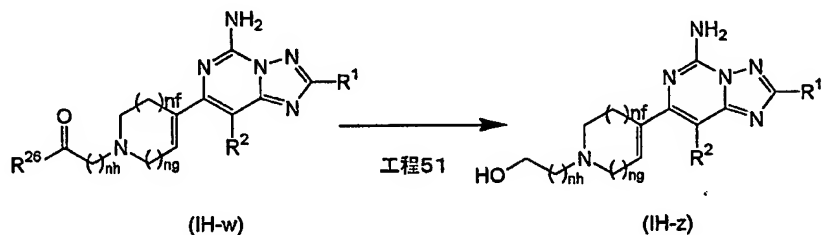
製造法 2 0 の工程 4 5 で得られる化合物(IH-u)と化合物(XXIII)を用いて、製造法 2 1 の工程 4 6 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-y)を得ることができる。

工程 5 0

化合物(IH-y)を用いて、製造法 5 の工程 1 0 - 1 と同様な反応を行うことにより化合物(IH-x)を得ることができる。

製造法 2 5

化合物(IH-z)は以下の工程で製造することができる。



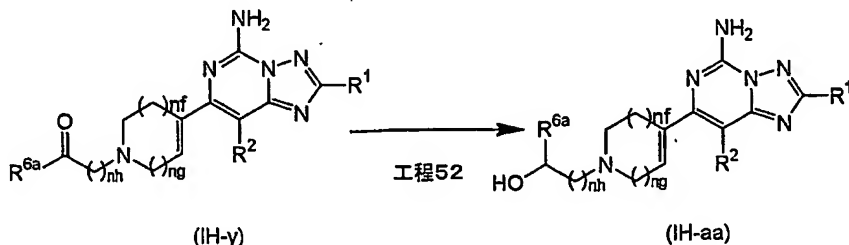
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>26</sup>、nf、ng および nh はそれぞれ前記と同義である)

工程 5 1

製造法 2 3 の工程 4 7 で得られる化合物(IH-w)を用いて、製造法 4 の工程 6 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-z)を得ることができる。

製造法 2 6

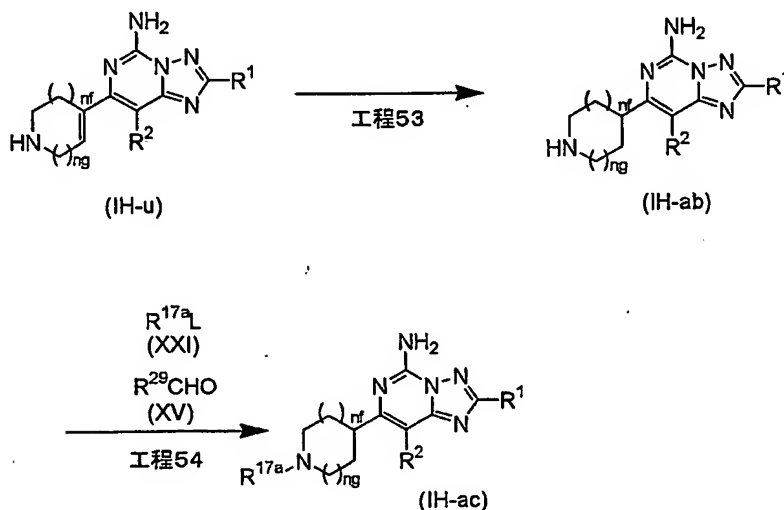
化合物(IH-aa)は以下の工程で製造することができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{6a}$ 、 $nf$ 、 $ng$  および  $nh$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 5 2

製造法 2 4 の工程 4 9 で得られる化合物(IH-y)を用いて、製造法 4 の工程 6 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-aa)を得ることができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{17a}$ 、 $L$ 、 $nf$  および  $ng$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 製造法 2 7

化合物(IH-ab)は以下の工程で製造することができる。

#### 工程 5 3

製造法 2 0 の工程 4 5 で得られる化合物(IH-u)を不活性溶媒中、0.01~1 当量、好ましくは 0.01 当量の例えば 10%パラジウム(0)/炭素粉末等の存在下、水素雰囲気下、0℃~100℃の間の温度、好ましくは 40℃~80℃の間の温度で 10 分間~5 時間、好ましくは 1~2 時間処理することにより、化合物(IH-ab)を得ることができる。

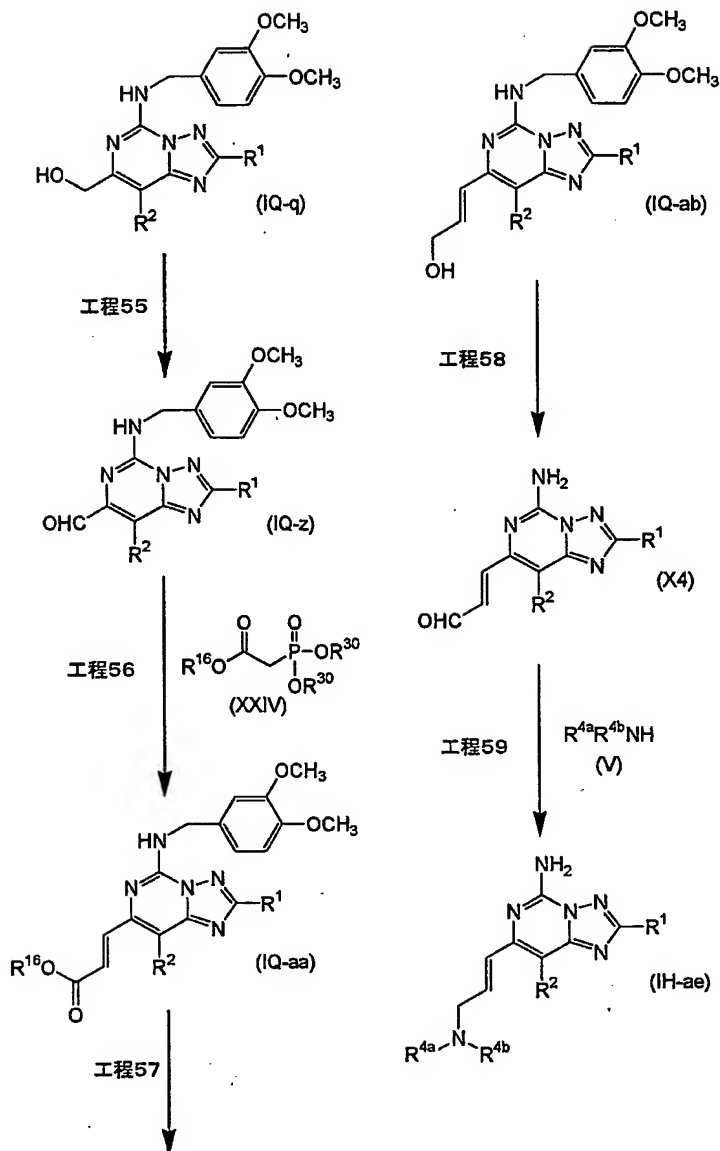
不活性溶媒としては、例えば THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもメタノールまたはエタノールが好ましい。

#### 製造法 2 8

化合物(IH-ac)は以下の工程で製造することができる。

#### 工程 5 4

製造法 2 7 の工程 5 3 で得られる化合物(IH-ab)と化合物(XXI)または化合物(XV)を用いて、製造法 2 1 の工程 4 6 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-ac)を得ることができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ および $R^{16}$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{30}$ は低級アルキルを表し、該低級アルキルは前記と同義である)

#### 製造法 29

化合物(X4)は、以下の工程により製造することができる。

##### 工程 55

製造法 16 の工程 32 で得られる化合物(IQ-q)を用いて、製造法 11 の工程 23 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-z)を得ることができる。

##### 工程 56

化合物(IQ-z)を不活性溶媒中、1~5 当量の塩基存在下、1~5 当量の化合物(XXIV)と通常  $0^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で 10 分間~48 時間反応させることにより、化合物(IQ-aa)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でも THF が好ましい。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等があげられ、中でも水素化ナトリウムまたは水素化カリウムが好ましい。

#### 工程 5 7

化合物(IQ-aa)を用いて、製造法 4 の工程 6 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-ab)を得ることができる。

#### 工程 5 8

化合物(IQ-ab)を用いて、製造法 1 の工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(X4)を得ることができる。

#### 製造法 3 0

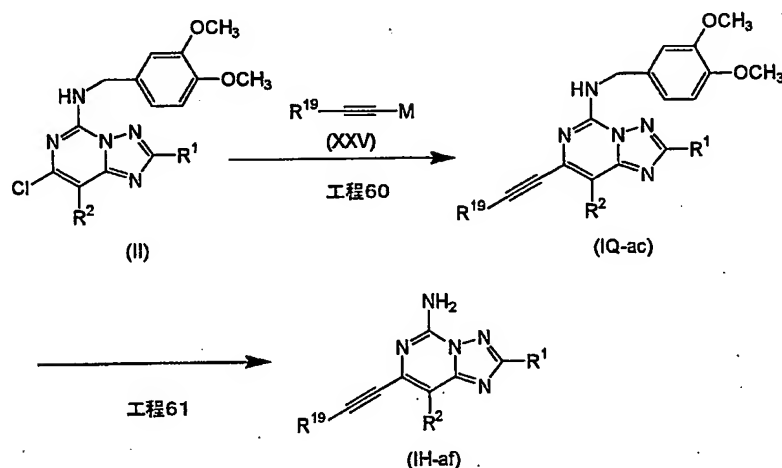
化合物(IH-ae)は以下の工程で製造することができる。

#### 工程 5 9

化合物(X4)と化合物(V)を用いて、製造法 3 の工程 5 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-ae)を得ることができる。

#### 製造法 3 1

化合物(IH-af)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>19</sup>およびMはそれぞれ前記と同義である)

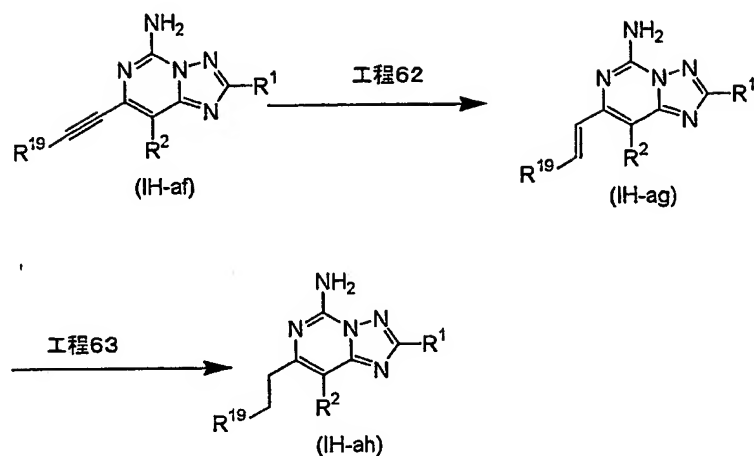
#### 工程 6 0

化合物(II)と化合物(XXV)を用いて、製造法 1 の工程 1 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-ac)を得ることができる。

#### 工程 6 1

化合物(IQ-ac)を用いて、製造法 1 の工程 2-1 または工程 2-2 と同様な反応

を行うことにより、化合物(IH-af)を得ることができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>19</sup>はそれぞれ前記と同義である)

### 製造法 3 2

化合物(IH-ag)は以下の工程で製造することができる。

#### 工程 6 2

製造法 3 1 の工程 6 1 で得られる化合物(IH-af)を用いて、製造法 2 7 の工程 5 3 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-ag)を得ることができる。

### 製造法 3 3

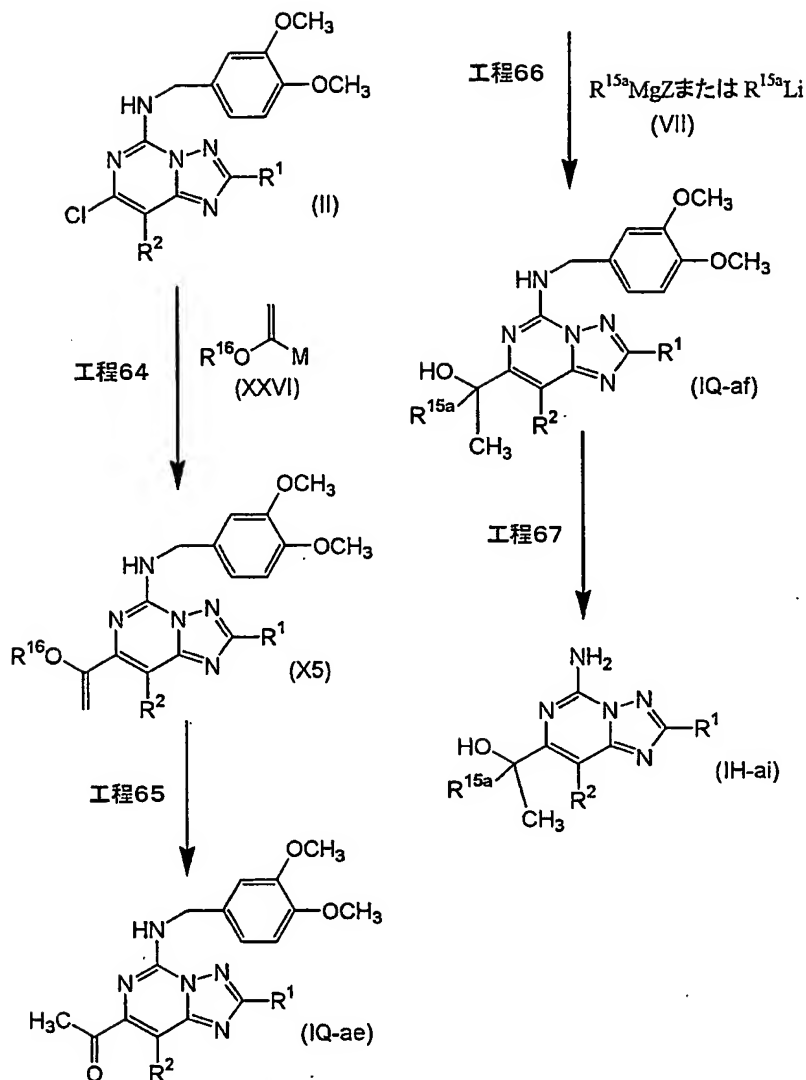
化合物(IH-ah)は以下の工程で製造することができる。

#### 工程 6 3

製造法 3 2 の工程 6 2 で得られた化合物(IH-ag)を用いて、製造法 2 7 の工程 5 3 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-ah)を得ることができる。

### 製造法 3 4

化合物(IH-ai)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>15a</sup>、R<sup>16</sup>、MおよびZはそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 6 4

化合物(II)と化合物(XXVI)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより、化合物(X5)を得ることができる。

#### 工程 6 5

化合物(X5)を不活性溶媒中、酸で0℃～使用する不活性溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温で、1～48時間、好ましくは3～5時間処理することにより、化合物(IQ-ae)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン、水等があげられ、これらは単独でまたは

混合して用いられ、中でも THF と水の混合溶媒が好ましい。

酸としては、例えば塩酸、酢酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等があげられ、中でも硫酸が好ましい。

#### 工程 6 6

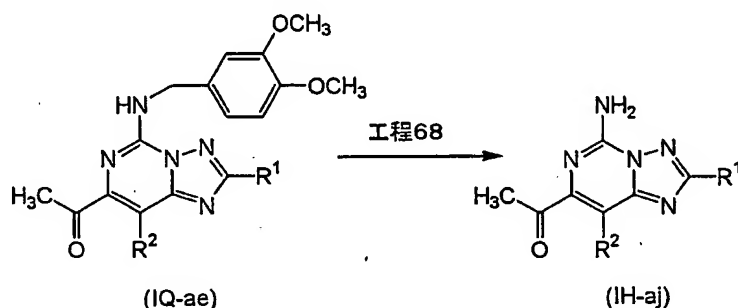
化合物(IQ-ae)を用いて、製造法 5 の工程 1 0 - 1 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-af)を得ることができる。

#### 工程 6 7

化合物(IQ-af)を用いて、製造法 1 の工程 2 - 1 または工程 2 - 2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-ai)を得ることができる。

#### 製造法 3 5

化合物(IH-aj)は以下の工程で製造することができる。



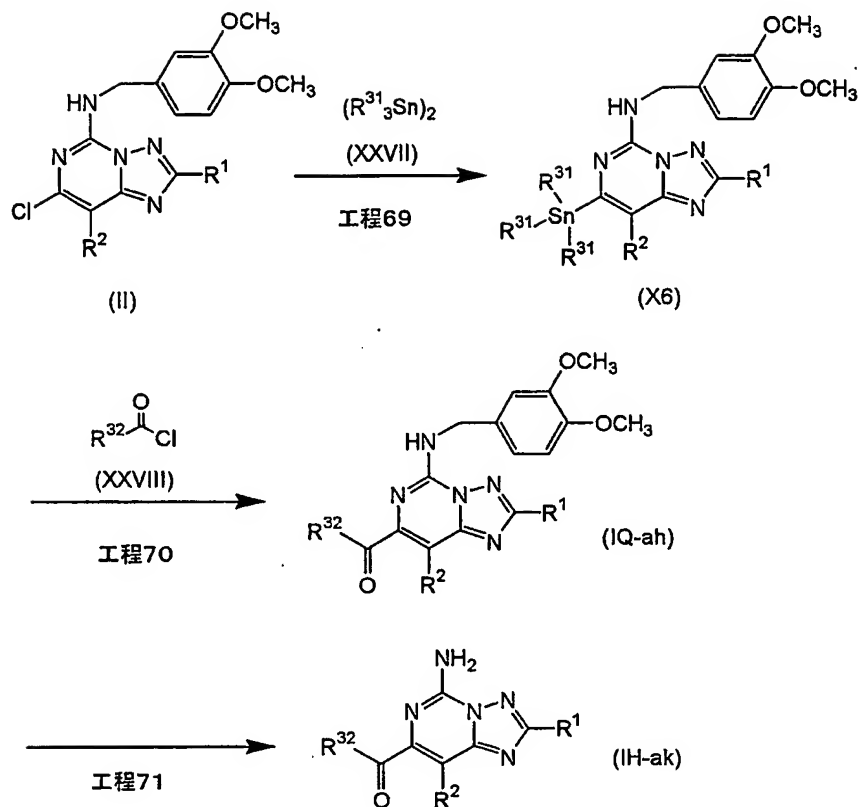
(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 6 8

製造法 3 4 の工程 6 5 で得られる化合物(IQ-ae)を用いて、製造法 1 の工程 2 - 1 または工程 2 - 2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-aj)を得ることができる。

#### 製造法 3 6

化合物(IH-ak)は以下の工程で製造することができる。また、化合物(IH-aj)は以下の工程によっても製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>31</sup>はメチルまたはブチルを表し、R<sup>32</sup>は低級アルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、該低級アルキル、該アラルキル、該アリール、該芳香族複素環基、該置換アリールにおける置換基および該置換芳香族複素環基における置換基は、それぞれ前記と同義である)

#### 工程 6 9

化合物(II)と1~10当量、好ましくは1.5当量の化合物(XXVII)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより、化合物(X6)を得ることができる。

#### 工程 7 0

化合物(X6)と1~10当量、好ましくは2当量の化合物(XXVIII)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-ah)を得ることができる。

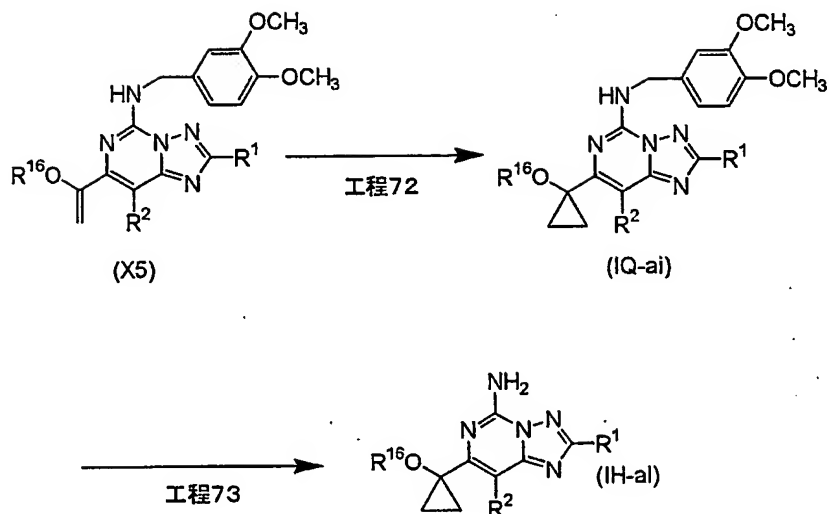
#### 工程 7 1

化合物(IQ-ah)を用いて、製造法1の工程2-1または工程2-2と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-ak)を得ることができる。なお、R<sup>32</sup>がメチル基である化合物(IH-ak)が、化合物(IH-aj)に相当する。

#### 製造法 3 7

化合物(IH-al)は以下の工程で製造することができる。





(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 7 2

製造法 3 4 の工程 6 4 で得られる化合物(X5)に不活性溶媒中、1 当量～大過剰の例えばジヨードメタン、ジブロモメタン、ジアゾメタン等、好ましくは 5～10 当量のジヨードメタンを加え、さらに 1 当量～大過剰、好ましくは 5～10 当量の例えばジエチル亜鉛、ヨウ化エチル亜鉛、亜鉛、塩化銅(I)、臭化銅(I)、銅、銀等を単独でまたは混合して、通常はジエチル亜鉛、亜鉛と銅または亜鉛と銀、好ましくはジエチル亜鉛を添加して、-78℃～100℃の間の温度、好ましくは 0℃～室温の間の温度で処理することにより、化合物(IQ-ai)を得ることができる。

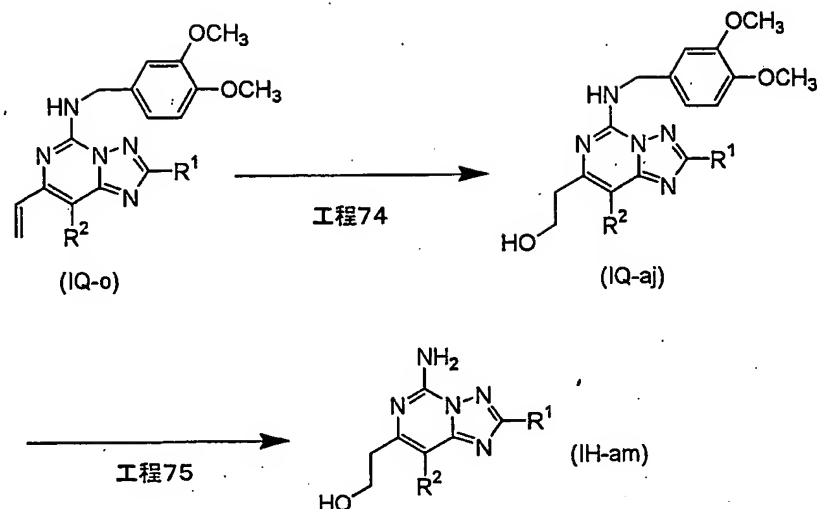
不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもトルエンが好ましい。

#### 工程 7 3

化合物(IQ-ai)を用いて、製造法 1 の工程 2-1 または工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-al)を得ることができる。

#### 製造法 3 8

化合物(IH-am)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 7 4

製造法 1 1 の工程 2 4 で得られる化合物(IQ-o)を不活性溶媒中、1~5 当量、好ましくは 2.5 当量のホウ素化剤で 0℃~100℃の間の温度で処理し、さらに、塩基存在下、1 当量~大過剰の過酸化水素水で、-30℃~室温の間の温度で処理することにより化合物(IQ-aj)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でも THF が好ましい。

ホウ素化剤としては、例えばボラン・THF 錯体、メチルボラン、ボラン・ジメチルスルフィド錯体、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、カテコールボラン等があげられ、中でも 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンが好ましい。

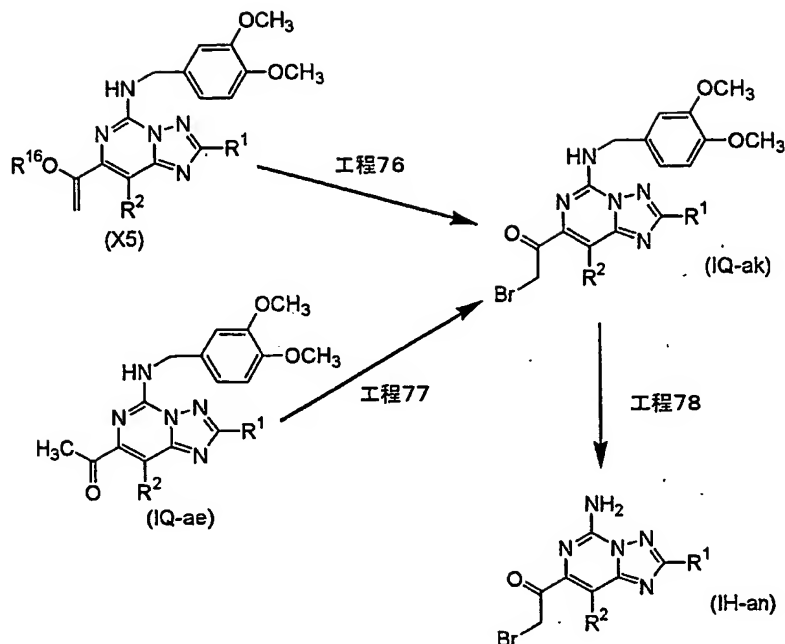
塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カリウム等があげられ、中でも水酸化ナトリウムが好ましい。

#### 工程 7 5

化合物(IQ-aj)を用いて、製造法 1 の工程 2-1 または工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-am)を得ることができる。

#### 製造法 3 9

化合物(IH-an)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 7 6

製造法 3 4 の工程 6 4 で得られる化合物(X5)を不活性溶媒中、1~3 当量、好ましくは 1 当量のプロモ化剤と 0℃~室温の間の温度で反応させることにより、化合物(IQ-ak)を得ることができる。

プロモ化剤としては、例えば臭素、N-プロモコハク酸イミド、5,5-ジプロモ-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン、テトラブチルアンモニウムトリプロミド等があげられ、中でも N-プロモコハク酸イミドが好ましい。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン、酢酸、臭化水素酸等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でも THF が好ましい。

#### 工程 7 7

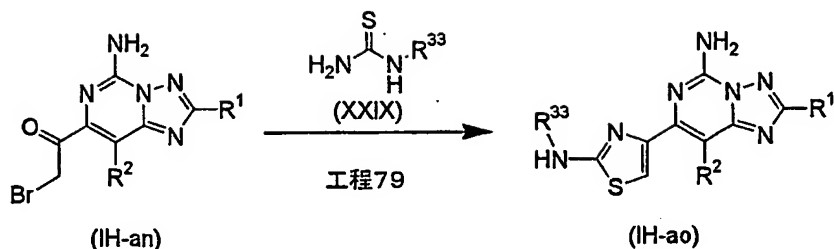
製造法 3 4 の工程 6 5 で得られる化合物(IQ-ae)を用いて、工程 7 6 と同様な反応を行うことにより、化合物(IQ-ak)を得ることができる。

#### 工程 7 8

化合物(IQ-k)を用いて、製造法 1 の工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-an)を得ることができる。

#### 製造法 4 0

化合物(IH-ao)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>33</sup>は前記R<sup>8a</sup>と同義である)

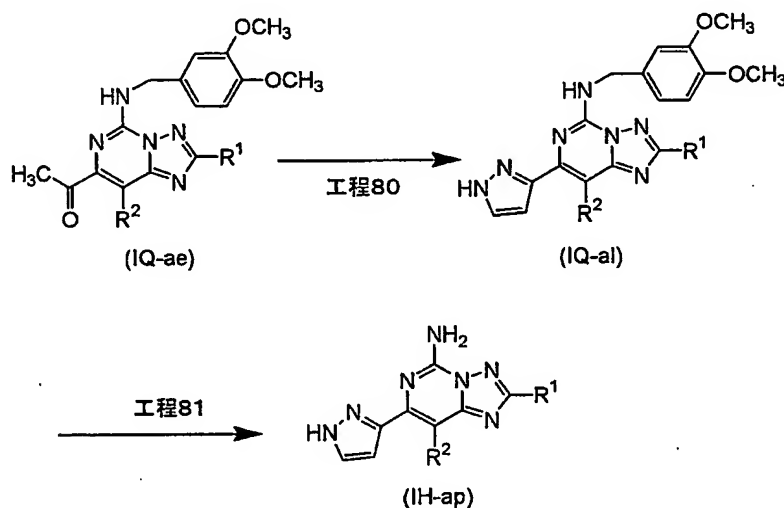
#### 工程79

製造法39の工程78で得られる化合物(IH-an)を不活性溶媒中、1~3当量、好ましくは2当量の化合物(XXIX)と室温~150℃の間の温度で反応させることにより、化合物(IH-ao)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもエタノールが好ましい。

#### 製造法41

化合物(IH-ap)は以下の工程で製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程80

製造法34の工程65で得られる化合物(IQ-ae)にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを試薬兼溶媒として加え、室温~200℃の間の温度、好ましくは140℃で、1~48時間、好ましくは3~5時間反応させた後、不活性溶媒中、1~3当量、好ましくは2当量のヒドラジンと反応させることにより化合物(IQ-al)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、中でもエタノールが好ましい。

#### 工程 8 1

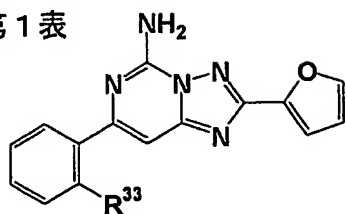
化合物(IQ-al)を用いて、製造法 1 の工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-ak)を得ることができる。

上記の各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。また、分離精製にはコンビナトリアル化学で常用される、例えば、酸クロリドレジン、アルデヒドレジン、塩基性イオン交換樹脂、酸性イオン交換樹脂等のスカベンジャーレジンを用いることもできる。酸クロリドレジン文献[テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、37 巻、40 号、7193 頁(1996 年)等]記載の方法で製造し、使用することができる。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合は、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合は、適当な溶媒に溶解または懸濁させ、酸または塩基を加えて塩を形成させ単離、精製すればよい。また、化合物(I)およびその薬理上許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

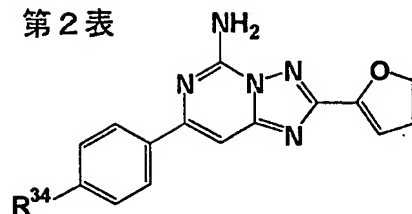
本発明によって得られる化合物(I)の具体例を第 1～8 表に示す。表中、Me はメチルを、Et はエチルを、iPr はイソプロピルを表す。

第 1 表



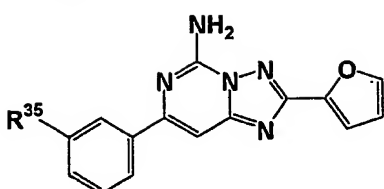
化合物番号	R <sup>33</sup>
1	H
2	CHO
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

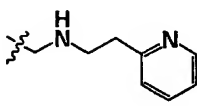
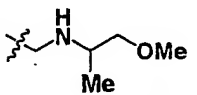
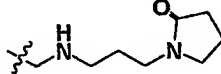
第 2 表



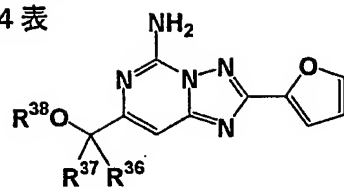
化合物番号	R <sup>34</sup>
10	CHO
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	


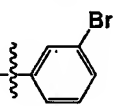
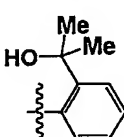
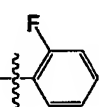


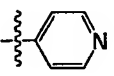
第3表



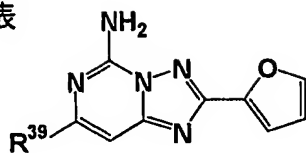
化合物番号	R <sup>35</sup>
18	CHO
19	
20	
21	

第4表



化合物番号	R <sup>36</sup>	R <sup>37</sup>	R <sup>38</sup>
22	H	H	H
23	H	H	Me
24	H	H	Et
25	Me	Me	H
26	シクロプロピル		Et
27	H	H	
28	H	H	
29	H	H	
30	H	H	
31	H	H	
32	H	H	
33	H	H	

第 5 表



化合物番号	$\text{R}^{39}$	化合物番号	$\text{R}^{39}$
34		44	
35		45	
36		46	
37		47	
38	COMe	48	
39		49	
40		50	
41	CHO	51	
42		52	
43		53	



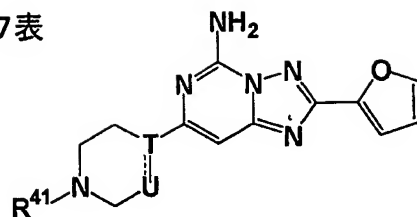
第5表続き

化合物番号	R <sup>39</sup>
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

第6表

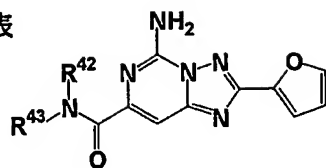
化合物番号	T—U	R <sup>40</sup>
64	H <sub>2</sub> C—CH <sub>2</sub>	Et
65	C≡C	
66	H <sub>2</sub> C—CH <sub>2</sub>	
67	H <sub>2</sub> C—CH <sub>2</sub>	OH
68	(E)-HC=CH	
69	C≡C	

第7表



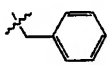
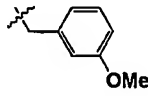
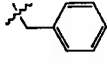
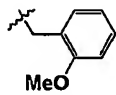
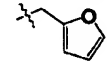
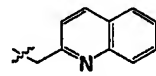
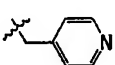
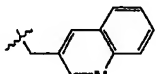
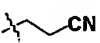
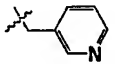
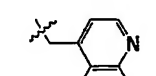
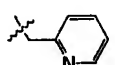
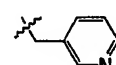
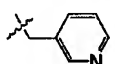
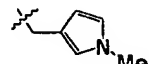
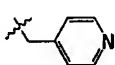
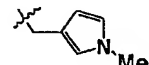
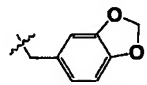

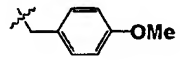
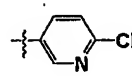
化合物番号	T—U	R <sup>41</sup>
70	C=CH	
71	HC—CH <sub>2</sub>	
72	C=CH	
73	C=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
74	C=CH	
75	C=CH	
76	C=CH	
97	C=CH	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

第8表



化合物番号	R <sup>42</sup>	R <sup>43</sup>	化合物番号	R <sup>42</sup>	R <sup>43</sup>
77	H		89	H	
78	Me		90	H	
79			91	H	
80	H		92	H	
81	Me		93	H	
82	H		94		
83	H		95		
84	H		96		
85	Me		98	H	Et
86	H				
87	Me				
88					

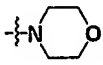
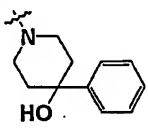
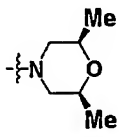
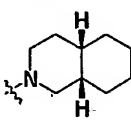
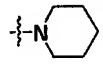
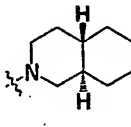
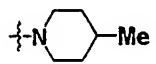
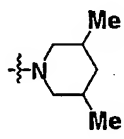
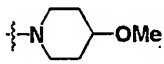
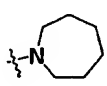
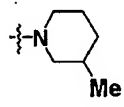
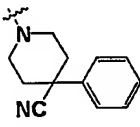
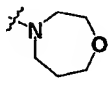
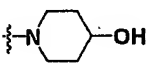
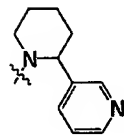
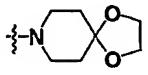

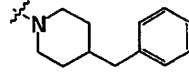
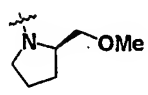
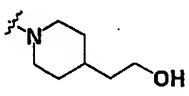
第8表続き

化合物番号	R <sup>42</sup>	R <sup>43</sup>	化合物番号	R <sup>42</sup>	R <sup>43</sup>
99	Et		109	Me	
100	<i>i</i> Pr		110	Me	
101	Me		111	Me	
102	Et		112	Me	
103			113	Me	
104	Me		114	<i>i</i> Pr	
105	Me		115	Me	
106	Me		116	<i>i</i> Pr	
107	Me		117	Me	
108	Me		118	Me	

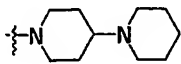
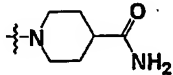
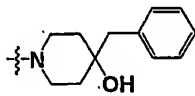
第8表続き

化合物番号	R <sup>42</sup>	R <sup>43</sup>	化合物番号	R <sup>42</sup>	R <sup>43</sup>
119	Me		129	Et	
120	Me		130	Me	
121	Me		131	Me	
122	Me		132	Et	
123	Me		133		
124	Me		134	Me	
125	<i>i</i> Pr		135	Me	
126			136	Et	
127	Et		137	Me	
128	Me		138	Me	
			139	Me	

第8表続き

化合物番号	$-NR^{42}R^{43}$	化合物番号	$-NR^{42}R^{43}$
140		150	
141		151	
142		152	
143		153	
144		154	
145		155	
146		156	
147		157	
148		158	
149		159	

第8表続き

化合物番号	$-NR^{42}R^{43}$
160	
161	
162	

次に化合物 (I) の薬理作用について試験例で説明する。

**試験例 1 アデノシン受容体結合作用 (アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体結合試験)**

Bruns らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、29 巻、331z 頁 (1986 年)] に若干の改良を加えて行った。

ラット線条体を、氷冷した 50 mmol/L トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン・塩酸塩 (以下、Tris HCl と略す) 緩衝液 (pH 7.7) 中、ポリトロンホモジナイザー (Kinematica 社製) を用いて懸濁した。懸濁液を遠心分離し (50,000xg, 10 分間)、得られた沈殿物に同量の 50mmol/L Tris HCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5mg (湿重量) /mL の組織濃度になるように 50mmol/L Tris HCl 緩衝液 [10mmol/L 塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ 0.02 ユニット/mg 組織 (Sigma 社製) を含む] を加え懸濁した。

上記の精製した細胞懸濁液 1mL にトリチウムで標識した CGS 21680 [<sup>3</sup>H-2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド) アデノシン: 40 キューリー/mmol; ニュー・イングランド・ニュークリア (New England Nuclear) 社製 [ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、251 巻、888 頁 (1989 年)]] 50μL (最終濃度 4.0nmol/L) および試験化合物 50μL を加えた。混合液を 25℃で 120 分間静置した後、ガラス繊維濾紙 (GF/C; Whatman 社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した 5μL の 50 mmol/L Tris HCl 緩衝液で 3 回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター (EX-H; 和光純薬工業社製) を加え、放射能量を液体シンチレーションカウンター (Packard 社製) で測定した。

試験化合物の A<sub>2A</sub> 受容体結合 (<sup>3</sup>H-CGS 21680 結合) に対する阻害率の算出は次式により求めた。

$$\text{阻害率(\%)} = \{1 - (X - Y) / (Z - Y)\} \times 100$$

式中、Xは薬物存在下での結合量、Yは非特異的結合量、Zは全結合量を表す。

(注) 全結合量 (Z) とは、試験化合物非存在下での  $^3\text{H}$ -CGS 21680 結合放射能量である。非特異的結合量 (Y) とは、100 $\mu\text{mol/L}$  シクロペンチルアデノシン (CPA ; Sigma 社製) 存在下での  $^3\text{H}$ -CGS 21680 結合放射能量である。薬物存在下での結合量 (X) とは、各種濃度の試験化合物存在下での  $^3\text{H}$ -CGS 21680 結合放射能量である。

結果を第9表に示す。



第9表

化合物番号	A <sub>2A</sub> 受容体阻害率 (%) at 10 <sup>-7</sup> mol/L
1	65
7	64
11	53
16	36
17	70
25	47
38	84
39	66
40	58
41	54
42	62
43	60
44	56
46	73
49	89
50	65
51	68
52	92
58	70
64	81
65	96
66	82
67	91
68	96
69	78
71	87
73	98
76	72
85	70
89	89
94	95

化合物番号	A <sub>2A</sub> 受容体阻害率 (%) at 10 <sup>-7</sup> mol/L
99	69
101	83
103	54
107	71
108	65
113	66
116	62
120	61
122	74
128	59
131	51
134	60
142	71
143	70
145	60
148	75
151	71
154	56

化合物(I)またはその薬理上許容される塩は強力なアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を示した。従って、化合物(I)を有効成分とする薬剤はアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の

機能亢進に由来する疾患（例えばパーキンソン病、老人性痴呆症を含む痴呆症、うつ病等）に有効であることが示唆された。

#### 試験例2 CGS 21680 誘発カタレプシー（強硬症）に対する作用

パーキンソン病は黒質－線条体ドパミン神経の変性・細胞死に基づく運動機能障害である。CGS 21680（アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体作働薬）を脳室内に投与すると、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を介して直接線条体の中型棘状神経（medium sized spiny neuron）におけるギャバ（GABA）作働性抑制性シナプス伝達が抑制される〔ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス（Journal of Neuroscience）、16 巻、605 頁（1996 年）〕。このことから、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体作働薬は線条体から淡蒼球外節への GABA 作働性神経の出力に促進的に機能し、その結果、CGS 21680 投与でカタレプシーが惹起されるものと考えられている。

5 週令の雄性 ddY 系マウス（体重 22-25 g、日本 SLC）を 1 群 10 匹用いて実験を行った。CGS 21680（RBI 社製）を生理食塩液（大塚製薬社製）に溶解し、10µg/20µL をマウス脳室内に注入した。試験化合物は 0.3% ポリオキシレン（20）ソルビタンモノオレエート（以後、Tween80 と略す）含有蒸留水（大塚製薬社製）で懸濁して用いた。CGS 21680 を脳室内に注入する 30 分前に、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない溶液（0.3% Tween80 含有蒸留水：対照）をそれぞれ経口投与した（マウス体重 10g あたり 0.1mL）。試験化合物投与 1 時間後に 1 匹ずつ高さ 4.5cm、幅 1.0cm の垂直に立てたアクリル製の台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシー症状を測定した。試験化合物は全て 10mg/kg 経口投与した。

以下にカタレプシースコアの判定基準を示す。

第 10 表 カタレプシースコアの判定基準

スコア	カタレプシーの持続時間
0	前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒未満。
1	前肢を懸けたままその姿勢を 5 秒以上、10 秒未満保ち、後肢は持続時間が 5 秒未満。
2	前肢を台に懸けたままその姿勢を 10 秒以上保ち、後肢は持続時間が 5 秒未満。
3	(1)前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒以上 10 秒未満。または (2)前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒未満、かつ後肢の持続時間が 5 秒以上。
4	(1)前肢を台に懸けたままその姿勢を 10 秒以上保ち、後肢は持続時間が 5 秒以上、10 秒未満。または (2)前肢を台に懸けたままその姿勢を 5 秒以上 10 秒未満保ち、後肢は持続時間が 10 秒以上。
5	前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が 10 秒以上。

効果の判定は1群10匹のカタレプシースコアを合計し行った（満点50点）。合計スコアが40点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数としては10例中のカタレプシースコアが4点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの百分率として示した。

結果を第11表に示す。

第11表

化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率(%)
22	10	8	10	84
26	10	9	10	82
29	10	6	10	88
35	10	5	9	90
40	10	3	10	94
49	10	4	10	92
52	10	8	9	84
53	10	8	10	84
58	10	10	10	80
60	10	1	10	98
62	10	10	9	80
63	10	1	10	98
69	10	2	10	96
72	10	0	10	100
73	10	6	9	88
75	10	2	10	96
76	10	5	10	80
80	10	6	9	88
81	10	2	10	96
83	10	2	10	96
84	10	4	10	92
85	10	3	10	94
86	10	0	10	100
87	10	9	9	82
89	10	8	9	84
91	10	3	10	94
92	10	9	9	82
94	10	5	10	90

第 11 表続き

化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率(%)
100	10	15	8	64
102	10	4	10	92
105	10	9	9	82
107	10	5	10	90
108	10	2	10	96
113	10	12	8	76
116	10	9	9	82
118	10	3	10	94
121	10	14	9	72
122	10	10	10	80
129	10	5	9	90
130	10	15	8	70
131	10	6	10	88
138	10	11	9	78
143	10	5	10	90
144	10	7	9	84
149	10	15	7	70
150	10	11	8	76
151	10	12	8	74
154	10	16	7	66
158	10	7	9	86
162	10	13	8	72

試験例 3 パーキンソン病モデル [1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 処置コモンマーマウス] における作用

パーキンソン病は黒質-線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基づく疾患である。霊長類においてはドパミン神経毒である 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (以後、MPTP と略す) を処置すると選択的な黒質-線条体系ドパミン神経の変性・脱落が起こり、無動・筋固縮等を示す。この MPTP 処置霊長類はパーキンソン病のモデルとして知られている [プロシーディングス・オブ・ナショナル・アカデミー・サイエンス・ユー・エス・エー (Proceedings of the National Academy of Science USA)、80 巻、4546 頁 (1983 年)]。コモンマーマウスは真猿類に属し他の真猿類と同様に MPTP によりパーキンソン症状を示すことが知られている [ニューロサイエンス・レター (Neuroscience Letter)、57 巻、37 頁 (1985 年)]。

2～3 歳齢の雌雄コモンマーモセット（体重 300-375g、日本クレア）を 1 群 4 匹用いて実験を行なった。MPTP（RBI 社製）を注射用生理食塩水（大塚製薬社製）に溶解し、2.0mg/kg を 1 日 1 回、5 日間コモンマーモセット皮下に投与した。投与後 6 週間以上経過し、慢性的なパーキンソン症状を示すに至った動物を試験に用いた。試験化合物は 0.3% Tween80、10% ショ糖の水溶液で懸濁液として用いた。また対照として試験化合物を含まない溶液を用いた。被験動物は試験化合物投与の 1 時間前に観察用ケージ（自発運動量測定装置付き）に入れ環境に慣らしておいた。パーキンソン症状は 30 分毎 8 時間、1 方向性透視窓から観察し運動不全を得点付けた。自発運動量はコンピュータ制御された自動測定装置にて 30 分毎に 12 時間まで測定した。パーキンソン症状は下記に示す項目についてそれぞれの判断基準に基づき判定し合計した点数をその個体の得点とした。

第 1 2 表に観察項目とスコアの関係を示す。

第 1 2 表 パーキンソン症状判断基準

観察項目	スコア	0	1	2	3	4
注意		正常	減少	睡眠傾向		
観察行動			あり	減少	なし	
瞬き行動			正常	異常		
体勢		正常	体幹、尾、手足の異常(各 1 点)			全て異常
平衡性		正常	対称	静止不能	落下	
反応性		正常	減少	緩慢	なし	
発声		正常	減少	なし		
合計	0-17 点					

効果の判定は 1 群 4 頭のパーキンソン症状得点の平均を試験化合物投与群と溶媒投与群で比較し行った [有意差検定：符号付きウィルコクソン検定 (Sign-Wilcoxon test)]。自発運動量についても試験化合物投与群と溶媒投与群で比較判定した。

化合物 7 1、7 6、8 5 はコモンマーモセット MPTP 処置パーキンソン病モデルにおいて有効であることが示された。

試験例 4 強制水泳法（不動時間の測定）

実験動物としては、ddY 系雄性マウス（体重 21～26g、日本 SLC）を 1 群 10 匹で使用した。予備飼育期間中は、室温 23±1℃、湿度 55±5% の動物室で飼育し、餌（CRF-1；オリエンタル酵母工業、東京）および水（水道水）は自由に摂取させた。

使用動物からは、あらかじめ自発性、筋緊張性、視認性等で異常反応を示す個体は除外した。試験化合物の投与に際しては、0.3% Tween80 溶液に懸濁して、試験開始 1 時間前に経口投与した。陰性対照群には、0.3% Tween80 溶液のみを

10mL/kg 経口投与した。不動時間の測定は Porsolt の方法 [アーカイブス・インターナショナル・デ・ファルマコダイナミー・エ・デ・セラピー (Arch. Int. Pharmacodyn.)、229 巻、327-336 頁 (1977 年)] に準じて行った。すなわち、透明アクリル製の円筒形水槽 (直径 10cm, 高さ 25cm) に、水温  $23\pm 1^{\circ}\text{C}$  の水を深さ 9cm に張ってマウスを 6 分間泳がせた。水槽中の入水直後のマウスは、水槽から逃れようと泳ぎ回るが 1~2 分間経過するとその動きは徐々に減少する。不動時間の測定は 2 分間放置して、その後の 4 分間 (240 秒) における逃避行動を示さなかった時間 (不動時間: 行動的絶望) を秒単位で計測することによって行った。日内リズムの影響を少なくするため、1 群 10 匹をそれぞれ午前、午後の 5 匹ずつに分けて実験を行った。尚、不動時間測定には 2 匹を同時に観察し、観察者には溶媒単独投与、試験化合物の投与量の区別はブラインドで行った。結果の統計解析は、溶媒単独投与対照群と各試験化合物投与群の多重比較検定を Steel-test 法を用いて行った。

化合物 71、83、89 および 94 には 10mg/kg 経口投与で、不動時間の有意な短縮作用が認められた。ここで作用の認められた化合物はいずれも、 $A_{2A}$  受容体に強い拮抗作用 ( $10^{-7}\text{mol/L}$  で 50%以上の阻害率) を有しており、 $A_{2A}$  拮抗作用と抗うつ作用の間には一般的相関性が認められた。

試験例 5 学習不能 (learned helplessness; LH) モデルでの作用

#### 1) 使用動物

実験動物としては、SD 系雄性ラット (体重 220-320g、7 週齢、日本チャールスリバー、厚木) を 1 群 10-15 匹で使用した。予備飼育期間中は、室温  $22-24^{\circ}\text{C}$ 、湿度 50-60 % の動物室で飼育し、餌 (CRF-1; オリエンタル酵母工業、東京) および水 (水道水) は自由に摂取させた。なお、試験化合物は、試験第 2 日目 FR1 (FR1 の内容は後記を参照) の 1 時間前に経口で 2mg/kg を投与した。

#### 2) 学習不能モデルの作成

学習実験装置としては、シャトルボックス装置 (TK-401S; UNICOM 製、千葉) を用いた。第 1 日目、シャトルボックスの中央に仕切り板を入れて 2 つの部屋を設けて、それぞれの部屋に 1 匹ずつラットを入れた。2 つのそれぞれの部屋 (22 x 20 x 26 cm) は、ステンレススチール製の床グリッドからなり電撃ショック (1.3 mA, スクランブル刺激) を負荷できるようになっている。シャトルボックスに入れている時間は 50 分間であるが、コンピュータ制御によりランダムな持続時間 (10-90 秒) とランダムなオン・オフ、オフ・オン (10-90 秒) により 25 分間回避不可能な電撃ショック (inescapable shock; IES) を受けている時間になるように設定した。

第 2 日目、Maier らの方法 [ジャーナル・オブ・コンパラティブ・アンド・フィジオロジカル・サイコロジー (J. Comp. Physiol. Psychol.)、85 巻、581-592 頁 (1973 年)] および Geoffroy と Christensen の方法 [ドラッグ・デベロップング・リサーチ (Drug Dev. Res.)、29 巻、48-55 頁 (1993 年)] を若干変更してシャトルボックス試験を行った。シャトルボックス中央の仕切り板を取り除

き、代わりに 2cm の高さのハードルを設けて 2 つの部屋にした。シャトルボックス試験としては FR1 (ブザーが鳴り始めて 5 秒以内にラットが隣の部屋に移動しないと、ラットに 0.6mA の電気ショックが 5 秒間負荷される。ブザーが鳴り始めて 5 秒以内にラットが隣の部屋に移動すると床ショックは回避できる。以上を 1 回の試行とする。次の試行は 10 秒後に始まる。この試行を 15 回繰り返す) が終了後連続して FR2 (ラットに 0.6mA の電気ショックが 10 秒間負荷される。電気ショック負荷後 0.5 秒間の間隔をおいて、ラットに 0.6mA の電気ショックが 10 秒間負荷される。以上を 1 回の試行とし、次の試行が 15 秒後に始まる。この試行を 15 回繰り返す) を実施した。回避反応の判定は、FR2 における 2 回の回避潜時がどちらも 10 秒未満の場合のみ回避成功として行い、次式から回避率を求めた。

$$\text{回避率 (Escape response \%)} = (\text{回避成功試行数} / 15) \times 100$$

また、下式で算出される各試行間(休憩時間)に観察される回避反応以外の箱移動率(試行間移動率(Intertrial response %))は、精神運動興奮(Psychomotor stimulant)作用の指標とした。

$$\text{試行間移動率 (Intertrial response \%)} = (\text{総箱移動数} / 15) \times 100$$

### 3)統計処理

正常対照群と IES 負荷対照群の差を Student-t で処理し、IES 負荷対照群と試験化合物投与群の回避率および試行間移動率の差を Steel 法により多重比較検定し、それぞれ、危険率 5%未満の場合を有意差ありとして処理した。なお統計解析には SAS 統計解析ソフトを用いた。

化合物 71 および 83 は、IES 負荷によって生じる回避率の低下を有意に回復させ、抗うつ作用があることが示され、試験化合物投与の際、試行間移動率には負荷対照群と変化はなく、精神運動興奮作用は弱いことが示唆された。

化合物(I)またはその薬理上許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係る医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬理上許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。またそれら医薬製剤は、活性成分を薬理上許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、錠剤、注射剤等があげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖、マンニト等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロ

キシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、香料、防腐剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)またはその薬理上許容される塩の有効量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常1日当たり、1~50 mg/kgを3~4回に分けて投与するのが好ましい。

しかしながら、これら投与量に関しては前述の種々の条件により変動する。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例および製剤例を示す。<sup>1</sup>H NMR 測定データにおいて多重度を示す記号の前に br とある場合は幅広のシグナルが測定されたことを意味する。例えば brs とは幅広のシングレットを意味する。

#### 実施例 1

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 1)  
7-クロロ-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 G, 500 mg, 1.17 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、フェニルホウ酸 (213 mg, 1.75 mmol)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (25 mg, 0.035 mmol) および 2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を加え、9 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (424 mg, 0.99 mmol) を白色アモルファスとして収率 85% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) に溶解し、アニソール (541  $\mu$ L, 4.95 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (230  $\mu$ L, 1.98 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレーションし、化合物 1 (168 mg, 0.606 mmol) を白色固体として収率 61% で得た。さらに、化合物 1 の白色固体をエタノールより再結晶し、化合物 1 を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.15 (d, J=7.9 Hz, 2H), 8.04 (brs, 2H), 7.95 (d,



$J=2.0$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.22 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 2.0 Hz, 1H).

Mass (m/z): 277 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1652, 1646, 1618, 1600, 1552, 1508, 1419.

融点: 218.5 - 219.0°C

## 実施例 2

5-アミノ-7-(2-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 2)

化合物 G (5.00 g, 13.0 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、2-ホルミルフェニルホウ酸 (2.50 g, 16.7 mmol)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (680 mg, 0.970 mmol) および 2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え、9 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(2-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.95 g, 10.8 mmol) を白色アモルファスとして収率 84% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(2-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをトリフルオロ酢酸 (32 mL) に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸 (2.4 mL, 26.8 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を氷冷したクロロホルムで希釈し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションし、化合物 2 (1.74 g, 5.70 mmol) を白色固体として得た。さらに、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムと 2 mol/L アンモニア-メタノールの混合溶媒) で精製し、化合物 2 (334 mg, 1.10 mmol) を総収率 63% で得た。さらに、得られた化合物 2 をエタノールより再結晶し、白色結晶として得た。  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 10.20 (brs, 1H), 8.12 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.60-7.90 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass (m/z): 305 ( $M^+$ ), 207.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1683, 1678, 1659, 1632, 1616, 1541, 760.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 62.47%, H 3.68%, N 22.53%

計算値: C 62.57%, H 3.67%, N 22.80%

融点: 224.0 - 224.5°C

## 実施例 3

5-アミノ-7-[2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノメチル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3)

化合物 2 (250 mg, 0.82 mmol) を THF (8 mL) に溶解し、ベラトリルアミン (164 mg, 0.98 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (521 mg, 2.46 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液にバイオラッド AG1X-8 レジン (バイオラッド社製、2.0 g) を加え、室温で終夜攪拌した後、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣にクロロホルムおよびアルデヒドレジン (シグマ・アルドリッチ社製、500 mg) を加え、室温で終夜攪拌した後、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をアセトニトリル (3 mL) とジイソプロピルエーテル (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 3 (80 mg, 0.18 mmol) を白色結晶として収率 21% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.64 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.25 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J=7.9$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J=3.3$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660, 1610, 1512, 1417, 1240, 759.

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$  として

実測値: C 65.50%, H 5.47%, N 18.41%

計算値: C 65.78%, H 5.30%, N 18.41%

融点: 168.0 - 168.7°C

#### 実施例 4

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-{2-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 4)

実施例 3 と同様な方法を用い、ベラトリルアミンを N-メチル-2-(2-ピリジル)エチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をイソプロピルアルコール (1 mL) とジイソプロピルエーテル (4 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 4 (50 mg, 0.12 mmol) を白色結晶として収率 15% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.42 (dd,  $J=5.0$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (brs, 2H), 7.96 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.4-7.7 (m, 5H), 7.10-7.30 (m, 4H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H).

Mass ( $m/z$ ): 289.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1663, 1606, 1558, 1417, 1326, 773.

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O} \cdot 1.1 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 64.09%, H 5.28%, N 22.50%

計算値: C 64.05%, H 5.42%, N 22.73%

融点: 179.2 - 180.0°C

#### 実施例 5

5-アミノ-7-[2-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 5)

化合物 2 (250 mg, 0.82 mmol) を THF (8 mL) に溶解し、1-エチルピペラジン (112 mg, 0.98 mmol) および酢酸 (200  $\mu\text{L}$ ) を加え、室温で 1 時間攪拌し

た。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (521 mg, 2.46 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液にバイオラッド AG1X-8 レジン (バイオラッド社製、2.0 g) を加え、室温で終夜攪拌した後、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した後、酸クロリドレジン (850 mg) およびポリビニルピリジンレジン (シグマ・アルドリッチ社製、850 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。レジンを濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣に塩化水素の酢酸エチル溶液を加えた。得られた固体をエタノール (10 mL) とメタノール (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 5 (217 mg, 0.45 mmol) を白色結晶として収率 55% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.34 (brs, 2H), 7.97 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 3H), 7.24 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.75 (dd,  $J=3.6$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.53 (brs, 2H), 3.00-3.80 (m, 8H), 3.21 (m, 2H), 1.27 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 403 ( $M^+$ ), 289.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1651, 1639, 1632, 1612, 1558, 1512.

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O} \cdot 2.0 \text{ HCl} \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$  として

実測値: C 55.13%, H 5.94%, N 20.18%

計算値: C 55.05%, H 5.75%, N 20.42%

融点: 253.0 - 253.4°C

#### 実施例 6

5-アミノ-7-[2-(3,5-ジメトキシベンジルアミノメチル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1 塩酸塩 (化合物 6)

実施例 3 と同様な方法を用い、ベラトリルアミンを 3,5-ジメトキシベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣を THF (3 mL) とジイソプロピルエーテル (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 6 (152 mg, 0.30 mmol) を白色結晶として収率 36% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.58 (m, 2H), 8.41 (brs, 2H), 7.97 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.50-7.70 (m, 4H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.75 (d,  $J=2.2$  Hz, 2H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.45 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H), 4.22 (brs, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.72 (s, 6H).

Mass ( $m/z$ ): 456 ( $M^+$ ), 288.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660, 1639, 1622, 1583, 1458, 1419, 766.

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1.0 \text{ HCl} \cdot 0.1 [(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{O} \cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$  として

実測値: C 59.87%, H 5.30%, N 16.33%

計算値: C 59.82%, H 5.41%, N 16.35%

融点: 213.5 - 214.3°C

#### 実施例 7

5-アミノ-7-{2-[2-(N-アセチルアミノ)エチルアミノメチル]フェニル}-2-(2-フリ

ル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物7)

実施例3と同様な方法で、ベラトリルアミンをN-アセチルエチレンジアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をイソプロピルアルコール (7 mL) より再結晶し、化合物7 (187 mg, 0.41 mmol) を白色結晶として収率50%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.24 (m, 2H), 8.30-8.40 (m, 3H), 7.97 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.25 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.75 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.85 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 391 ( $M^+$ ), 289.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1637, 1597, 1508, 1417.

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.3 (\text{CH}_3)_2\text{CHOH} \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 54.61%, H 5.45%, N 21.37%

計算値: C 54.75%, H 5.67%, N 21.38%

融点: 230.8 - 231.3°C

実施例8

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-{2-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピルアミノメチル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物8)

実施例3と同様な方法を用い、ベラトリルアミンを1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリドンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物8 (174 mg, 0.34 mmol) を白色結晶として収率41%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.21 (m, 2H), 8.40 (brs, 2H), 7.97 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.23 (brs, 2H), 3.34 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.24 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.20 (t,  $J=7.9$  Hz, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H).

Mass ( $m/z$ ): 431 ( $M^+$ ), 289.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1684, 1670, 1662, 1655, 1647.

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.4 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 1.4 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 55.77%, H 5.88%, N 19.09%

計算値: C 55.88%, H 6.15%, N 19.16%

融点: 153.5 - 154.2°C

実施例9

( $\pm$ )-5-アミノ-2-(2-フリル)-7-{2-[(2-メトキシ-1-メチルエチル)アミノメチル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物9)

実施例3と同様な方法を用い、ベラトリルアミンを( $\pm$ )-2-アミノメトキシプロパンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をイソプロピルアルコール (7 mL) より再結晶し、化合物9 (66 mg, 0.15 mmol) を白色結晶として収率18%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.43 (m, 1H), 9.01 (brs, 1H), 8.19 (brs, 2H), 7.98 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.24 (brs, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.30 (d,  $J=5.2$  Hz, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 289.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1668, 1654, 1641, 1616, 1558, 1508.

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 54.03%, H 5.72%, N 19.00%

計算値: C 54.14%, H 5.95%, N 18.94%

融点: 178.9 - 179.7°C

#### 実施例 10

5-アミノ-7-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 10)

実施例 2 と同様な方法を用い、2-ホルミルフェニルホウ酸を 4-ホルミルフェニルホウ酸に代えて反応を行い、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.27 g, 9.34 mmol) を白色アモルファスとして収率 75% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを酢酸エチル (200 mL) に溶解し、DDQ (4.24 g, 18.7 mmol) を加え、2 時間還流した。反応液を氷冷したクロロホルムで希釈して、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレーションし、化合物 10 (2.59 g, 8.48 mmol) を白色固体として収率 91% で得た。さらに化合物 10 をエタノールより再結晶し、白色結晶として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 10.09 (s, 1H), 8.36 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 8.13 (brs, 2H), 8.04 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 305 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1655, 1614, 1604, 1575, 1427, 1209.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 60.79%, H 3.62%, N 22.04%

計算値: C 60.79%, H 3.89%, N 22.15%

融点: 273.5 - 274.0°C

#### 実施例 11

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-{4-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 11)

実施例 4 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 10 に代えて反応を行った。得られた粗生成物をアセトニトリル (3 mL) とジイソプロピルエーテル (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 11 (90 mg, 0.22 mmol) を白色結晶として収

率 27% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.48 (dd,  $J=5.4$  Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 8.00 (brs, 2H), 7.96 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.65 (ddd,  $J=8.4$  Hz, 8.2 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H).

Mass ( $m/z$ ): 411 ( $M^+$ ), 290.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1664, 1602, 1560, 1421, 1178, 765, 744.

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O} \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 63.00%, H 5.15%, N 21.96%

計算値: C 63.00%, H 5.51%, N 22.36%

融点: 159.8 - 160.5°C

#### 実施例 1 2

5-アミノ-7-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 1 2)

実施例 5 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 1 0 に代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (20 mL) より再結晶し、化合物 1 2 (133 mg, 0.30 mmol) を白色結晶として収率 37% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.68 (m, 1H), 8.21 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.08 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.22 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.37 (brs, 2H), 3.30-3.70 (m, 9H), 3.16 (m, 2H), 1.25 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 403 ( $M^+$ ), 289.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2360, 1655, 1614, 1597, 1558.

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O} \cdot 2.0 \text{HCl}$  として

実測値: C 55.43%, H 5.76%, N 20.53%

計算値: C 55.46%, H 5.71%, N 20.58%

融点: 265.0°C (分解)

#### 実施例 1 3

5-アミノ-7-[4-(3,4-ジメトキシベンジルアミノメチル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1 塩酸塩 (化合物 1 3)

実施例 3 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 1 0 に代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 1 3 (212 mg, 0.43 mmol) を白色結晶として収率 53% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.63 (m, 2H), 8.19 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 8.07 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J=8.3$  Hz, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.18 (brs, 2H), 4.11 (brs, 2H), 3.78 (s,

3H), 3.77 (s, 3H).

Mass (m/z): 456 (M<sup>+</sup>), 305.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1643, 1598, 1520, 1425, 1026.

元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 1.0HCl · 1.9 H<sub>2</sub>O · 0.6 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH として

実測値: C 56.44%, H 5.66%, N 15.15%

計算値: C 56.72%, H 5.89%, N 15.15%

融点: 256.2 - 256.8°C

#### 実施例 14

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-{4-[3-(2-オキシピロリジン-1-イル)プロピルアミノメチル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 14)

実施例 8 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 10 に代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 14 (141 mg, 0.30 mmol) を白色結晶として収率 37% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.28 (m, 2H), 8.19 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.06 (brs, 2H), 7.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.20 (brs, 2H), 3.34 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.26 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.23 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H).

Mass (m/z): 431 (M<sup>+</sup>), 305, 291.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1672, 1666, 1633, 1606, 1599, 1512, 1423.

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> · 1.0HCl · 0.9 H<sub>2</sub>O として

実測値: C 57.08%, H 5.73%, N 20.17%

計算値: C 57.06%, H 5.79%, N 20.25%

融点: 269.2 - 269.8°C

#### 実施例 15

(±)-5-アミノ-2-(2-フリル)-7-{4-[(2-メトキシ-1-メチルエチル)アミノメチル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 15)

実施例 9 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 10 に代えて反応を行った。得られた粗生成物をイソプロピルアルコール (3 mL) より再結晶し、化合物 15 (97 mg, 0.24 mmol) を白色結晶として収率 29% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.46 (m, 1H), 9.27 (m, 1H), 8.18 (d, J=7.9 Hz, 2H), 8.09 (brs, 2H), 7.95 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.22 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.23 (brs, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H).

Mass (m/z): 378 (M<sup>+</sup>), 333, 290.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1701, 1635, 1616, 1597, 1510.

融点: 225.7 - 226.0°C

#### 実施例 16

7-{4-[2-(N-アセチルアミノ)エチルアミノメチル]フェニル}-5-アミノ-2-(2-フリ

ル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩(化合物16)

実施例7と同様な方法を用い、化合物2を化合物10に代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール(5 mL)とイソプロピルアルコール(5 mL)の混合溶媒より再結晶し、化合物16(147 mg, 0.33 mmol)を白色結晶として収率40%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.33 (m, 2H), 8.22 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 8.06 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.22 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.23 (brs, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 1.85 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 391 ( $M^+$ ), 290.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1658, 1643, 1637, 1616, 1603, 1560, 1510, 1421.

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.3 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 54.84%, H 5.64%, N 21.67%

計算値: C 54.89%, H 5.55%, N 21.75%

融点: 238.5 - 240.0°C

実施例17

5-アミノ-7-[4-(3,5-ジメトキシベンジルアミノメチル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩(化合物17)

実施例6と同様な方法を用い、化合物2を化合物10に代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール(5 mL)より再結晶し、化合物17(80 mg, 0.16 mmol)を白色結晶として収率20%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.73 (m, 2H), 8.19 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 8.06 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J=2.0$  Hz, 2H), 6.73 (dd,  $J=3.0$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (t,  $J=2.0$  Hz, 1H), 4.19 (brs, 2H), 4.11 (brs, 2H), 3.77 (s, 6H).

Mass ( $m/z$ ): 456 ( $M^+$ ), 305.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1647, 1601, 1558, 1510, 1473, 1458, 1421, 1209, 1155.

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 1.3 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 58.13%, H 5.32%, N 15.98%

計算値: C 58.15%, H 5.39%, N 16.27%

融点: 224.6 - 225.2°C

実施例18

5-アミノ-7-(3-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物18)

化合物G(3.22 g, 8.35 mmol)をトルエン(51 mL)に溶解し、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソラン(10.5 g, 24.0 mmol)およびビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド(590 mg, 0.840 mmol)を加え、9時間還流した。反応液を室温まで冷却し、クロロホルムおよび2 mol/Lフッ化アンモニウム水溶液を加え、攪拌した。反応混合物をセライト濾過した後、濾液を分液



した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒）で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.95 g, 10.8 mmol) を白色アモルファスとして収率 89% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (3.09 g, 7.21 mmol) を THF (90 mL) および 2 mol/L 塩酸 (60 mL) の混合溶媒に溶解し、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(3-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (2.59 g, 5.70 mmol) を粗生成物として収率 79% で得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン (63 mL) に溶解し、蒸留水 (3.5 mL) および DDQ (2.59 g, 11.4 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液に注いだ後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションし、化合物 18 (1.11 g, 3.64 mmol) を白色固体として収率 64% で得た。さらに、化合物 18 をエタノールより再結晶し、白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 10.12 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.13 (brs, 2H), 7.97 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J=8.9$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 305 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1676, 1641, 1606, 1560, 1514, 1411, 1221.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}$  として

実測値: C 62.19%, H 4.01%, N 21.88%

計算値: C 62.48%, H 4.04%, N 21.95%

融点: 212.8 - 213.2°C

#### 実施例 19

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-{3-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 19)

実施例 4 と同様な方法で、化合物 2 を化合物 18 に代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 19 (165 mg, 0.37 mmol) を白色結晶として収率 45% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.47 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.00-8.10 (m, 4H), 7.94 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J=8.0$  Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.18 (ddd,  $J=7.6$  Hz,

4.5 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H).

Mass ( $m/z$ ): 411 ( $M^+$ ), 291.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1666, 1655, 1602, 1560, 1415, 1331, 1234, 756.

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O} \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 65.06%, H 5.14%, N 23.38%

計算値: C 65.14%, H 5.32%, N 23.12%

融点: 159.2 - 159.4°C

#### 実施例 20

(±)-5-アミノ-2-(2-フリル)-7-{3-[(2-メトキシ-1-メチルエチル)アミノメチル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 20)

実施例 9 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 18 に代えて反応を行った。得られた粗生成物をイソプロピルアルコール (10 mL) より再結晶し、化合物 20 (126 mg, 0.30 mmol) を白色結晶として収率 37% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.55 (m, 1H), 9.38 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.10 (brs, 2H), 7.96 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (dd,  $J=8.0$  Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.32 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 378 ( $M^+$ ), 333, 290.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1705, 1683, 1670, 1620, 1614, 1606, 1560, 1458.

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 2.0 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 53.27%, H 5.66%, N 18.26%

計算値: C 53.27%, H 6.03%, N 18.64%

融点: 244.9 - 245.5°C

#### 実施例 21

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-{3-[3-(2-オキシピロリジン-1-イル)プロピルアミノメチル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 21)

実施例 8 と同様な方法で、化合物 2 の代わりに化合物 18 を用いて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (8 mL) より再結晶し、化合物 21 (80 mg, 0.17 mmol) を白色結晶として収率 21% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.40 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.07 (brs, 2H), 7.96 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.22 (brs, 2H), 3.43 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.34 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.22 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H).

Mass ( $m/z$ ): 431 ( $M^+$ ), 305, 291.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1686, 1674, 1637, 1602, 1597, 1508, 1414, 1329, 1217.

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値 : C 57.45%, H 5.45%, N 20.13%

計算値 : C 57.48%, H 5.75%, N 20.40%

融点 : 252.2 - 252.9°C

## 実施例 2 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン  
(化合物 2 2)

化合物 G (10.0 g, 26.0 mmol) をトルエン (150 mL) に溶解し、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルトリブチルスズ (14.7 g, 33.7 mmol) およびビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (1.00 g, 1.42 mmol) を加え、8 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (3.80 g, 7.67 mmol) を白色固体として収率 30% で得た。また、7-ブチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.85 g, 4.54 mmol) を薄黄色油状物として収率 18% で得た。

7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (3.80 g, 7.67 mmol) をトリフルオロ酢酸 (80 mL) に溶解し、アニソール (4.20 mL, 38.4 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (3.40 mL, 38.4 mmol) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液に 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した白色固体を濾取した後、ジエチルエーテルで洗浄し、化合物 2 2 (1.69 g, 7.32 mmol) を白色固体として収率 95% で得た。さらに、化合物 2 2 を DMF より再結晶し、白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.93 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.92 (brs, 2H), 7.19 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.52 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J=5.7 Hz, 2H).

Mass (m/z) : 232 (M<sup>+</sup>+1).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1662, 1614, 1608, 1568, 1452, 1333, 1222, 982, 777.

融点 : 298.0 - 300.0°C

## 実施例 2 3

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-メトキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 2 3)

実施例 2 2 で得られた 7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (2.70 g, 5.45 mmol) をジクロロメタン (84 mL) に溶解し、ジ(tert-ブチル)ジカーボネート (1.78 g, 8.17 mmol)、トリエチルアミン (2.28 mL, 16.4 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (133 mg, 0.109 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌し

た。反応液に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒）で精製し、5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-3,4-ジメトキシベンジルアミノ]-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (3.11 g, 5.23 mmol) を白色固体として収率 96% で得た。

得られた 5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-3,4-ジメトキシベンジルアミノ]-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを THF (60 mL) に溶解し、1 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (5.23 mL, 5.23 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒）で精製し、5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-3,4-ジメトキシベンジルアミノ]-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (2.00 g, 4.16 mmol) を白色固体として収率 80% で得た。

得られた 5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-3,4-ジメトキシベンジルアミノ]-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (800 mg, 1.66 mmol) をヨードメタン (8 mL) に溶解し、酸化銀 (1.15 g, 4.97 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-3,4-ジメトキシベンジルアミノ]-2-(2-フリル)-7-メトキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを粗生成物として得た。

得られた粗生成物をトリフルオロ酢酸 (6 mL) に溶解し、アニソール (0.544 mL, 4.98 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (0.440 mL, 4.98 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムとメタノールの混合溶媒）で精製し、エタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 23 (174 mg, 0.709 mmol) を白色結晶として収率 43% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.98 (brs, 2H), 7.93 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 245 ( $M^+$ ), 215.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1675, 1610, 1427, 1122, 746.

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$  として

実測値: C 53.93%, H 4.65%, N 28.51%

計算値: C 53.87%, H 4.52%, N 28.56%

融点: 167.2 - 167.6°C

実施例 24

5-アミノ-7-エトキシメチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 24)

実施例 2 3 と同様な方法を用い、ヨードメタンをヨードエタンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 2 4 (118 mg, 0.363 mmol) を白色結晶として収率 43% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.97 (brs, 2H), 7.93 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.59 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.21 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 259 ( $M^+$ ), 215.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1679, 1668, 1618, 1612, 1603, 1558, 725.

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$  として

実測値: C 55.47%, H 5.19%, N 26.88%

計算値: C 55.59%, H 5.05%, N 27.01%

融点: 153.8 - 154.6 $^{\circ}\text{C}$

#### 実施例 2 5

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1-メチル-1-メトキシエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 2 5)

0.95 mol/L メチルマグネシウムブロミドの THF 溶液 (10.7 mL, 10.2 mmol) に THF (15 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、-30 $^{\circ}\text{C}$  で攪拌した。実施例 3 8 で得られる 7-アセチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.55 mmol) の THF (52 mL) 溶液を、反応混合物に同温度で滴下し、さらに同温度で 1 時間攪拌した。反応液を -78 $^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、0.1 mol/L 塩酸および蒸留水を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルム (300 mL) に溶解し、蒸留水 (17 mL) および DDQ (1.74 g, 7.65 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液をクロロホルムおよび重曹水の混合物に注いだ後、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製し、エタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 2 5 (110 mg, 0.424 mmol) を白色結晶として収率 17% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.93 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.85 (brs, 2H), 7.18 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.71 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 1.44 (s, 6H).

Mass ( $m/z$ ): 259 ( $M^+$ ), 244.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1666, 1657, 1612, 1558, 1508, 763.

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$  として

実測値: C 55.63%, H 5.23%, N 27.03%

計算値: C 55.59%, H 5.05%, N 27.01%

融点: 208.2 - 208.8 $^{\circ}\text{C}$

#### 実施例 2 6

5-アミノ-7-(1-エトキシシクロプロピル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピ

## リミジン (化合物 26)

実施例 38 で得られる 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシビニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.77 g, 11.1 mmol) をトルエン (250 mL) に溶解し、0℃で攪拌しながら、1.0 mol/L ジエチル亜鉛のヘキサン溶液 (66.7 mL, 66.7 mmol) を同温度で加え、さらにトルエン (10 mL) に溶解したジヨードメタン (6.30 mL, 77.8 mmol) を滴下し、室温で 25 時間攪拌した。反応液をクロロホルム、飽和酢酸アンモニウム水溶液の混合液に注ぎ、セライト濾過した後、濾液を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシシクロプロピル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 1.15 mmol) を白色アモルファスとして収率 10% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシシクロプロピル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (178 mg, 0.409 mmol) をクロロホルム (4.5 mL) に溶解し、蒸留水 (0.25 mL) および DDQ (278 mg, 1.23 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液に注いだ後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、得られた白色固体をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 26 (150 mg, 0.526 mmol) を白色結晶として収率 34% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.92 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.86 (brs, 2H), 7.17 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.56 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.08-1.16 (m, 7H).

Mass ( $m/z$ ): 286 ( $M^++1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1653, 1645, 1622, 1606, 1546, 1259, 1062.

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$  として

実測値: C 58.99%, H 5.29%, N 24.31%

計算値: C 58.94%, H 5.30%, N 24.55%

融点: 187.2 - 187.6℃

## 実施例 27

## 5-アミノ-2-(2-フリル)-7-フェノキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 27)

化合物 22 (200 mg, 0.866 mmol) を THF (12 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (682 mg, 2.60 mmol)、フェノール (245 mg, 2.60 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレート (0.409 mL, 2.60 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸 (12 mL) を加え、1 時間還流した後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え反応液を中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシ

リカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒）で精製し、得られた固体をエタノール（15 mL）より再結晶し、化合物 27（70.0 mg, 0.228 mmol）を白色結晶として収率 26%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.08 (brs, 2H), 7.93 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J=7.9$  Hz, 7.3 Hz, 2H), 7.18 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 307 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1676, 1610, 1589, 1560, 1497, 1425, 1240, 744.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$  として

実測値: C 62.63%, H 4.29%, N 22.87%

計算値: C 62.58%, H 4.26%, N 22.79%

融点: 247.2 - 247.4°C

#### 実施例 28

5-アミノ-7-(3-プロモフェノキシメチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（化合物 28）

実施例 31 で得られる 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（300 mg, 0.787 mmol）を THF（30 mL）に溶解し、トリフェニルホスフィン（414 mg, 1.58 mmol）、ジエチルアゾジカルボキシレート（0.249 mL, 1.58 mmol）および 3-プロモフェノール（273 mg, 1.58 mmol）を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒）で精製し、得られた固体をメタノールよりトリチュレーションし、7-(3-プロモフェノキシメチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（382 mg, 0.691 mmol）を白色固体として収率 87%で得た。

得られた 7-(3-プロモフェノキシメチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをトリフルオロ酢酸（6 mL）に溶解し、アニソール（0.239 mL, 2.20 mmol）およびトリフルオロメタンスルホン酸（0.194 mL, 2.20 mmol）を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションした後、得られた固体をエタノール（15 mL）より再結晶し、化合物 28（196 mg, 0.494 mmol）を白色結晶として収率 72%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.09 (brs, 2H), 7.94 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.05-7.25 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 387 ( $M^{+}+2$ ), 385 ( $M^{+}$ ), 214.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1666, 1652, 1608, 1578, 1473, 1223, 768.

元素分析:  $C_{16}H_{12}N_5O_2Br \cdot 0.3 H_2O \cdot 0.2 C_2H_5OH$  として

実測値: C 49.12%, H 3.10%, N 17.36%

計算値: C 49.14%, H 3.47%, N 17.47%

融点: 261.5 - 261.9°C

#### 実施例 29

5-アミノ-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェノキシメチル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 29)

実施例 31 で得られる 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.62 mmol) を THF (80 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.38 g, 5.26 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.828 mL, 5.26 mmol) およびサリチル酸メチル (800 mg, 5.26 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製した後、得られた固体をメタノールよりトリチュレーションし、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[(2-メトキシカルボニルフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (630 mg, 1.22 mmol) を白色固体として収率 47% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェノキシメチル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (600 mg, 1.16 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、0°C に冷却した。反応液に 0.95 mol/L メチルマグネシウムブロミドの THF 溶液 (15.9 mL, 15.1 mmol) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェノキシメチル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (399 mg, 0.774 mmol) を白色固体として収率 67% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェノキシメチル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをクロロホルム (36 mL) に溶解し、蒸留水 (2 mL) および DDQ (529 mg, 2.33 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液をクロロホルムおよび飽和重曹水の混合物に注いだ後、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をエタノール (4 mL) より再結晶し、化合物 29 (118 mg, 0.322 mmol) を白色結晶として収率 42% で得た。

$^1H$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.08 (brs, 2H), 7.93 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 3H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 1.60 (s, 6H).

Mass ( $m/z$ ): 366 ( $M^++1$ ).



IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 1686, 1672, 1654, 1604, 1560, 1457, 1234, 1209.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 61.39%, H 5.09%, N 18.90%

計算値: C 61.55%, H 5.33%, N 18.89%

融点: 194.0 - 194.2°C

### 実施例 30

5-アミノ-7-(2-フルオロフェノキシメチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 30)

実施例 28 と同様な方法を用い、3-ブロモフェノールを 2-フルオロフェノールに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (9 mL) より再結晶し、化合物 30 (118 mg, 0.363 mmol) を白色結晶として収率 48% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.09 (brs, 2H), 7.92 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.21 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.71 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 325 ( $M^+$ ), 214.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1673, 1650, 1645, 1608, 1564, 1506, 1261, 744.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$  として

実測値: C 59.29%, H 3.72%, N 21.68%

計算値: C 59.08%, H 3.72%, N 21.53%

融点: 196.8 - 197.1°C

### 実施例 31

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(ピリジン-3-イルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 31)

実施例 22 で得られる 7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (2.66 g, 5.37 mmol) を THF (60 mL) に溶解し、1 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (8.05 mL, 8.05 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をメタノールでトリチュレーションし、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.94 g, 5.09 mmol) を白色固体として収率 95% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 1.31 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、3-ピリジノール (250 mg, 2.62 mmol) および(シアノメチレン)トリブチルホスホラン (632 mg, 2.62 mmol) を加え、120°C で 19 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製した後、得られた固体をジエチルエーテルよりトリチュレーションし、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(ピリジン-3-イルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリ

ミジン (312 mg, 0.681 mmol) を白色固体として収率 52%で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(3-ピリジルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 1) をトリフルオロ酢酸 (6 mL) に溶解し、アニソール (0.333 mL, 3.03 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.268 mL, 3.03 mmol) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液に 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションした後、得られた固体をエタノール (15 mL) とクロロホルム (4 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 3 1 (147 mg, 0.477 mmol) を白色結晶として収率 70%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.42 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J=4.6$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (brs, 2H), 7.93 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J=8.6$  Hz, 2.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J=8.6$  Hz, 4.6 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 308 ( $M^+$ ), 214.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1678, 1651, 1608, 1560, 1427, 1273, 1232, 976, 746.

元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$  として

実測値: C 58.14%, H 4.02%, N 27.27%

計算値: C 58.44%, H 3.92%, N 27.26%

融点: 253.5 - 254.0°C

### 実施例 3 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(ピリジン-2-イルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 2)

実施例 3 1 で得られる 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 1.31 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、2-ピリジノール (250 mg, 2.62 mmol) および(シアノメチレン)トリブチルホスホラン (632 mg, 2.62 mmol) を加え、120°Cで 25 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(ピリジン-2-イルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (132 mg, 0.288 mmol) を薄褐色アモルファスとして収率 22%で得た。また、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-オキソピリジン-1-イルメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (362 mg, 0.790 mmol) を白色固体として収率 60%で得た。

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(ピリジン-2-イルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (67.8 mg, 0.148 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、アニソール (0.333 mL, 3.03 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (0.268 mL, 3.03 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。

反応液に 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションした後、得られた固体をエタノール (10 mL) と DMF (1 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 3 2 (29.7 mg, 0.0964 mmol) を白色結晶として収率 65% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.16 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 8.06 (brs, 2H), 7.93 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.78 (ddd,  $J=8.2$  Hz, 7.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 309 ( $M^++1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1633, 1621, 1614, 1606, 1601, 1575, 1515, 1506, 1471, 1456, 1434, 1429, 1311, 1268, 1214, 732.

元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.1 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  として

実測値: C 57.39%, H 4.15%, N 26.55%

計算値: C 57.36%, H 4.18%, N 26.40%

融点: 229.0 - 229.2°C

#### 実施例 3 3

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(ピリジン-4-イルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 3)

実施例 3 1 と同様な方法を用い、3-ピリジノールを 4-ピリジノールに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 3 3 (128 mg, 0.416 mmol) を白色結晶として収率 39% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.11 (brs, 2H), 7.93 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.13 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 5.02 (s, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 308 ( $M^+$ ), 214.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1655, 1649, 1632, 1562, 1549, 1508, 1425, 1329, 1198, 1182.

元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 57.06%, H 4.04%, N 26.34%

計算値: C 57.10%, H 4.09%, N 26.64%

融点: > 300°C

#### 実施例 3 4

7-[(N-アセチル-3,4-ジメトキシベンジルアミノ)メチル]-5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 4)

実施例 4 2 で得られる化合物 4 2 (250 mg, 0.66 mmol) をクロロホルム (6 mL) に溶解し、EDC レジン (1.32 g, 1.32 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (101 mg, 0.66 mmol) および酢酸 (0.15 mL, 2.63 mmol) を加え、室温で 72 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾別したレジンをメタノールで洗浄した。得られた濾液と洗浄液を併せて濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。得られ

た溶液を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (13 mL) とエタノール (1 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 3 4 (150 mg, 0.36 mmol) を白色結晶として収率 55% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.01 (brs, 1.2H), 7.95 (brs, 0.8H), 7.93 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 6.70-7.00 (m, 5H), 4.59 (s, 0.8H), 4.49 (s, 1.2H), 4.38 (s, 2H), 3.73 (s, 1.2H), 3.72 (s, 1.2H), 3.71 (s, 1.8H), 3.70 (s, 1.8H), 2.19 (s, 1.2H), 2.17 (s, 1.8H).

Mass ( $m/z$ ): 422 ( $M^+$ ), 215.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1653, 1612, 1560, 1514, 1419, 1252, 1234, 1182, 748.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 58.50%, H 5.19%, N 19.42%

計算値: C 58.46%, H 5.37%, N 19.49%

融点: 136.0 - 136.5°C

### 実施例 3 5

5-アミノ-7-[(N-メチル-3,4-ジメトキシベンジルアミノ)メチル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1 塩酸塩 (化合物 3 5)

実施例 4 2 で得られる化合物 4 2 (200 mg, 0.53 mmol) をメタノール (16 mL) に溶解し、35% パラホルムアルデヒド水溶液 (448 mg, 5.22 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム (300 mg, 7.93 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製し、得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル (5 mL) とイソプロピルアルコール (2 mL) と酢酸エチル (4 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 3 5 (130 mg, 0.33 mmol) を白色結晶として収率 62% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 10.83 (m, 1H), 8.14 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J=8.2$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.37 (brs, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 394 ( $M^+$ ), 215.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1659, 1639, 1616, 1605, 1601, 1560, 1516, 1460, 1425, 1246, 1024.

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.1[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{O} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 54.57%, H 6.11%, N 18.46%

計算値: C 54.53%, H 5.73%, N 18.52%

融点: 153.4 - 153.9°C

### 実施例 3 6

5-アミノ-7-アニリノメチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 6)

実施例 4 1 で得られる化合物 4 1 (212 mg, 0.925 mmol) をエタノール (12 mL) に溶解し、アニリン (0.192 mL, 2.11 mmol) を加え、5 時間還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール (12 mL) に溶解した後、水素化ホウ素ナトリウム (105 mg, 2.77 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体をメタノールおよびクロロホルムで順次洗浄した後、エタノール (10 mL) と DMF (5 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 3 6 (223 mg, 0.728 mmol) を白色結晶として収率 79% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.97 (brs, 2H), 7.90 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J=8.8$  Hz, 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 6.53 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.31 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 306 ( $M^+$ ), 214.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1670, 1662, 1612, 1600, 1560, 1506, 1419, 1331, 756.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$  として

実測値: C 62.43%, H 4.73%, N 27.26%

計算値: C 62.73%, H 4.61%, N 27.43%

融点: 279.2 - 279.6°C

実施例 3 7

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-オキソピリジン-1-イルメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 7)

実施例 3 2 で得られる 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-オキソピリジン-1-イルメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (317 mg, 0.692 mmol) をトリフルオロ酢酸 (6 mL) に溶解し、アニソール (0.226 mL, 2.07 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (0.183 mL, 2.07 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 3 7 (184 mg, 0.595 mmol) を白色結晶として収率 86% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.04 (brs, 2H), 7.92 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J=7.1$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J=8.6$  Hz, 6.6 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J=8.6$  Hz, 1.3 Hz, 1H), 6.29 (ddd,  $J=7.1$  Hz, 6.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 308 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1670, 1657, 1651, 1608, 1570, 1541, 1423, 1331, 764.

元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 57.97%, H 3.94%, N 27.28%

計算値 : C 58.10%, H 3.97%, N 27.10%

融点 : 239.2 - 239.6°C

### 実施例 38

7-アセチル-5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 38)

実施例 18 と同様な方法を用い、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランをトリブチル(1-エトキシビニル)スズに代えて反応を行い、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシビニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.38 g, 3.27 mmol) を白色固体として収率 63% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシビニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.37 mmol) を THF (60 mL) および蒸留水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、濃硫酸 (0.3 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、2 mol/L 水酸化カリウム水溶液を加え、塩基性にした後、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮し、7-アセチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを粗生成物として得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン (18 mL) に溶解し、蒸留水 (1 mL) および DDQ (807 mg, 3.56 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液にクロロホルムおよび 1 mol/L 水酸化カリウム水溶液を加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションし、化合物 38 (403 mg, 1.66 mmol) を黄白色固体として収率 70% で得た。さらに、化合物 38 をエタノールより再結晶し、黄白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.26 (brs, 2H), 7.96 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 243 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1666, 1639, 1626, 1612, 1581, 1549, 1417, 1326, 1214.

元素分析 :  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$  として

実測値 : C 54.51%, H 3.84%, N 29.13%

計算値 : C 54.32%, H 3.72%, N 28.79%

融点 : 221.2 - 221.5°C

### 実施例 39

5-アミノ-7-ベンゾイル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 39)

化合物 G (1.00 g, 2.59 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、ビストリブチルスズ (2.37 g, 3.89 mmol) およびビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (91.0 mg, 0.129 mmol) を加え、100°C で 9 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をフロリジル (Florisor<sup>®</sup>) クロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-

フリル)-7-トリブチルスタニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.01 g, 1.58 mmol) を無色油状物として収率 61% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-トリブチルスタニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 0.781 mmol) を THF (25 mL) に溶解し、ピストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (55.0 mg, 0.0781 mmol) および塩化ベンゾイル (0.180 mL, 1.55 mmol) を加え、10 時間還流した。反応液に重曹水を加え、塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、7-ベンゾイル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (281 mg, 0.617 mmol) を白色固体として収率 79% で得た。

得られた 7-ベンゾイル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (230 mg, 0.505 mmol) をジクロロメタン (22.5 mL) に溶解し、蒸留水 (1.2 mL) および DDQ (344 mg, 1.52 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液をクロロホルムおよび重曹水の混合物に注ぎ、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションした後、得られた固体をエタノール (10 mL) で再結晶し、化合物 39 (81.3 mg, 0.266 mmol) を白色結晶として収率 53% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.27 (brs, 2H), 7.99 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.98 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.69 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J=7.6$  Hz, 7.3 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 305 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1691, 1631, 1626, 1606, 1579, 1547, 1414, 748.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 62.52%, H 3.59%, N 22.92%

計算値: C 62.58%, H 3.68%, N 22.81%

融点: 229.2 - 229.7°C

#### 実施例 40

5-アミノ-7-(4-フルオロベンゾイル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 40)

実施例 39 と同様な方法を用い、塩化ベンゾイルを塩化 4-フルオロベンゾイルに代えて反応を行った。残渣をクロロホルムでトリチュレーションした後、得られた固体をエタノール (10 mL) と DMF (1 mL) の混合溶媒で再結晶し、化合物 40 (138 mg, 0.426 mmol) を白色結晶として収率 36% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.28 (brs, 2H), 8.11 (dd,  $J=8.9$  Hz, 5.6 Hz, 2H), 7.97 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (dd,  $J=8.9$  Hz, 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 323 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1689, 1653, 1619, 1592, 1508, 1257, 1238, 762.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{F} \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$  として

実測値: C 56.35%, H 3.72%, N 20.43%

計算値: C 56.31%, H 3.54%, N 20.52%

融点: 228.3 - 228.5°C

#### 実施例 4 1

5-アミノ-7-ホルミル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 4 1)

実施例 2 2 で得られる化合物 2 2 (800 mg, 3.46 mmol) を DMF (140 mL) に溶解し、二酸化マンガン (12.00 g, 138.4 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションした後、得られた固体をメタノールで洗浄し、化合物 4 1 (550 mg, 2.40 mmol) を白色結晶として収率 69% で得た。さらに、化合物 4 1 をエタノールより再結晶し、白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.85 (s, 1H), 8.34 (brs, 2H), 7.98 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 229 ( $\text{M}^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1702, 1672, 1626, 1604, 1568, 1508, 1421, 1221, 825, 762, 748.

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$  として

実測値: C 52.12%, H 3.02%, N 30.61%

計算値: C 52.40%, H 3.08%, N 30.56%

融点: 270°C (分解)

#### 実施例 4 2

5-アミノ-7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノメチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 4 2)

実施例 3 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 4 2 (200 mg, 0.44 mmol) を白色結晶として収率 41% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.75 (m, 2H), 8.15 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (dd,  $J=8.2$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (brs, 1H), 4.20 (brs, 2H), 4.06 (brs, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 378 ( $\text{M}^+ - 2$ ), 215.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1670, 1637, 1616, 1568, 1520, 1460, 1267.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$  として

実測値: C 47.58%, H 5.07%, N 17.43%

計算値: C 47.50%, H 5.25%, N 17.50%

融点: 241.2 - 241.5°C



## 実施例 4 3

5-アミノ-7-[(3,5-ジメトキシベンジルアミノ)メチル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 4 3)

実施例 6 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 4 3 (350 mg, 0.77 mmol) を白色結晶として収率 71% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.76 (m, 2H), 8.15 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (d,  $J=2.0$  Hz, 2H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.53 (t,  $J=2.0$  Hz, 1H), 6.10 (brs, 1H), 4.19 (brs, 2H), 4.08 (brs, 2H), 3.76 (s, 6H).

Mass ( $m/z$ ): 380 ( $M^+$ ), 215.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1676, 1626, 1606, 1564, 1430, 1155.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  として

実測値: C 49.68%, H 5.27%, N 18.00%

計算値: C 49.79%, H 5.13%, N 17.96%

融点: 238.5 - 238.7°C

## 実施例 4 4

5-アミノ-7-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 4 4)

実施例 4 と同様な方法で、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (10 mL)、DMF (2 mL) より再結晶し、化合物 4 4 (92 mg, 0.22 mmol) を白色結晶として収率 20% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.76 (m, 2H), 8.73 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J=7.9$  Hz, 7.2 Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J=7.2$  Hz, 4.9 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H).

Mass ( $m/z$ ): 335 ( $M^+$ ), 215.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1651, 1641, 1637, 1616, 1612, 1606, 1564, 1514.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O} \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 49.66%, H 4.73%, N 23.66%

計算値: C 49.57%, H 4.75%, N 23.80%

融点: 249.5 - 249.7°C

## 実施例 4 5

5-アミノ-7-[2-(N-アセチルアミノ)エチルアミノメチル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 4 5)

実施例 7 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノールより再結晶し、化合物 4 5 (40 mg, 0.13 mmol)

を白色結晶として収率 12%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.92 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.88 (brs, 2H), 7.81 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.15 (dt,  $J=6.6$  Hz, 5.9 Hz, 2H), 2.60 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.80 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 315 ( $M^+$ ), 214.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1680, 1647, 1637, 1614, 1572, 1562, 1556, 1510, 1421, 748.

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$  として

実測値: C 53.38%, H 5.53%, N 31.14%

計算値: C 53.33%, H 5.43%, N 31.09%

融点: 190.5 - 190.9°C

#### 実施例 4 6

( $\pm$ )-5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[(2-メトキシ-1-メチルエチル)アミノメチル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 4 6)

実施例 9 と同様な方法で、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 4 6 (101 mg, 0.27 mmol) を白色結晶として収率 25%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.00-9.10 (m, 2H), 7.88 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.87 (brs, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.16 (brs, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.30 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 257 ( $M^+$ ), 214.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1680, 1668, 1639, 1618, 1564, 1456, 1117, 977.

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 44.42%, H 5.57%, N 22.03%

計算値: C 44.38%, H 5.43%, N 22.18%

融点: 191.4 - 192.2°C

#### 実施例 4 7

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[3-(2-オキシピロリジン-1-イル)プロピルアミノメチル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 4 7)

実施例 8 と同様な方法で、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 4 7 (181 mg, 0.42 mmol) を白色結晶として収率 39%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.50 (m, 2H), 8.13 (brs, 2H), 7.96 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.12 (brs, 2H), 3.35 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.26 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25 (t,  $J=7.9$  Hz, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H).

Mass (m/z): 355 ( $M^+$ ), 215.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1668, 1657, 1641, 1612, 1510, 1456, 1423, 1335, 1288, 1224.

融点: 229.1 - 229.8°C

#### 実施例 4 8

5-アミノ-7-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・3 塩酸塩 (化合物 4 8)

実施例 5 と同様な方法で、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (10 mL) と DMF (5 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 4 8 (75 mg, 0.17 mmol) を白色結晶として収率 16% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.87 (m, 1H), 8.17 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.35-3.80 (m, 8H), 3.20 (q,  $J=6.2$  Hz, 2H), 1.27 (t,  $J=6.2$  Hz, 3H).

Mass (m/z): 327 ( $M^+$ ), 215.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2478, 1672, 1650, 1635, 1614, 1564, 1454, 973.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O} \cdot 3.0 \text{ HCl} \cdot 0.1 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}$  として

実測値: C 44.14%, H 5.73%, N 22.32%

計算値: C 44.08%, H 5.62%, N 22.21%

融点: 262.0 - 262.4°C

#### 実施例 4 9

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 4 9)

実施例 4 8 と同様な方法で、4-エチルピペラジンを 4-メトキシエチルピペラジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (16 mL) と DMF (1 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 4 9 (287 mg, 0.667 mmol) を白色結晶として収率 51% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.85 (m, 1H), 8.11 (brs, 2H), 7.96 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 3.74 (t,  $J=4.0$  Hz, 2H), 3.50-3.70 (m, 8H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).

Mass (m/z): 358 ( $M^++1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2536, 1650, 1645, 1606, 1512, 1454, 1435, 1423, 1417.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 2.0 \text{ HCl} \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$  として

実測値: C 47.09%, H 6.13%, N 22.56%

計算値: C 47.05%, H 5.90%, N 22.59%

融点: 245.3 - 246.0°C

#### 実施例 5 0

5-アミノ-7-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-(2-フリ

ル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2塩酸塩(化合物50)

実施例48と同様な方法で、4-エチルピペラジンを4-(シクロプロピルメチル)ピペラジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール(14 mL)とDMF(3 mL)の混合溶媒より再結晶し、化合物50(223 mg, 0.523 mmol)を白色結晶として収率40%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 11.61 (m, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.20 (brs, 2H), 3.30-3.80 (m, 8H), 3.07 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.10 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.43 (m, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 353( $M^+$ ), 215.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2550, 1643, 1601, 1506, 1454, 1417, 1323, 951.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}\cdot 2.0\text{HCl}\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 50.05%, H 6.38%, N 22.71%

計算値: C 50.07%, H 5.98%, N 22.71%

融点: 270°C (分解)

#### 実施例51

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-チエニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物51)

実施例18と同様な方法で、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランを2-(トリブチルスタニル)チオフェンに代えて反応を行い、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-チエニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(1.01 g, 2.33 mmol)を白色アモルファスとして収率90%で得た。

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(2-チエニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン(22.5 mL)に溶解し、蒸留水(1.25 mL)およびDDQ(1.05 g, 4.63 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にクロロホルムおよび1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。粗生成物をエタノールより再結晶し、化合物51(366 mg, 1.29 mmol)を白色結晶として収率55%で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.05 (brs, 2H), 7.94 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J=5.0$  Hz, 3.7 Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 283 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1653, 1601, 1556, 1435, 1417.

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{OS}$  として

実測値: C 55.13%, H 3.42%, N 24.39%

計算値: C 55.11%, H 3.20%, N 24.72%

融点: 232.2 - 232.3°C

## 実施例 5 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-ピリジル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 2)

実施例 1 8 と同様な方法を用い、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランをトリブチルスタニル-2-ピリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (13 mL) より再結晶し、化合物 5 2 (97.1 mg, 0.349 mmol) を白色結晶として収率 25% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.72 (d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.12 (brs, 2H), 7.99 (dd,  $J=7.6$  Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J=6.0$  Hz, 4.3 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 278 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660, 1655, 1597, 1559, 1510, 1410, 1225, 766, 741.

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.1 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  として

実測値: C 58.75%, H 3.67%, N 28.90%

計算値: C 58.80%, H 3.96%, N 28.97%

融点: 274.5 - 275.0°C

## 実施例 5 3

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(3-ピリジル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 3)

実施例 1 8 と同様な方法を用い、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランをトリブチルスタニル-3-ピリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 5 3 (180 mg, 0.647 mmol) を白色結晶として収率 50% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.32 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.65 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (dd,  $J=8.0$  Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 278 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1668, 1655, 1601, 1560, 1508, 1331, 789.

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 59.42%, H 3.63%, N 29.32%

計算値: C 59.28%, H 3.77%, N 29.63%

融点: 253.2 - 253.6°C

## 実施例 5 4

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-ピリジル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 4)

実施例 2 と同様な方法を用い、2-ホルミルフェニルホウ酸を 4-ピリジルホウ酸に代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (16 mL) と DMF (8

mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 5 4 (455 mg, 1.54 mmol) を白色結晶として収率 59% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.72 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 8.18 (brs, 2H), 8.08 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 278 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1657, 1602, 1567, 1552, 1421, 1012, 744.

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O} \cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 56.92%, H 4.17%, N 28.31%

計算値: C 56.75%, H 4.08%, N 28.36%

融点: 279.2 - 279.9°C

#### 実施例 5 5

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 5)

実施例 1 8 と同様な方法で、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランを 2-(トリブチルスタニル)フランに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール(4 mL) より再結晶し、化合物 5 5 (114 mg, 0.425 mmol) を白色結晶として収率 27% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.05 (brs, 2H), 7.93 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J=3.3$  Hz, 2.0 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 267 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1658, 1614, 1602, 1591, 1552, 1545, 1504, 1419, 1328, 1217, 1178, 748.

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 57.97%, H 3.32%, N 26.26%

計算値: C 58.04%, H 3.45%, N 26.03%

融点: 250.2 - 250.4°C

#### 実施例 5 6

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(5-ピリミジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 6)

実施例 1 8 と同様な方法を用い、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランを 5-(トリブチルスタニル)ピリミジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール(10 mL) より再結晶し、化合物 5 6 (117 mg, 0.419 mmol) を白色結晶として収率 13% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.48 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 8.23 (brs, 2H), 7.96 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 279 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1677, 1650, 1622, 1570, 744.

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_7\text{O} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 54.23%, H 3.37%, N 33.80%

計算値: C 54.17%, H 3.50%, N 34.01%

融点: 271°C (分解)

#### 実施例 57

5-アミノ-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 57)

実施例 2 と同様な方法を用い、2-ホルミルフェニルホウ酸を 3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルホウ酸に代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (15 mL) より再結晶し、化合物 57 (415 mg, 1.40 mmol) を白色結晶として収率 33% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.06 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 296 ( $M^+$ ), 281.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1652, 1610, 1600, 1545, 1508, 1326, 1215.

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$  として

実測値: C 56.81%, H 4.14%, N 28.63%

計算値: C 56.75%, H 4.08%, N 28.36%

融点: 227.8 - 228.5°C

#### 実施例 58

5-アミノ-7-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-フリル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 58)

実施例 38 で得られる 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシビニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.53 g, 10.8 mmol) を THF (135 mL) および蒸留水 (135 mL) の混合溶媒に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (1.91 g, 10.8 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水を加えて塩基性にした後、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮し、7-(2-ブロモアセチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (5.09 g, 10.7 mmol) を粗生成物として収率 100% で得た。

得られた粗生成物 (2.00 g, 4.20 mmol) をジクロロメタン (180 mL)、蒸留水 (10 mL) に溶解し、DDQ (3.82 g, 16.8 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液にクロロホルムおよび飽和重曹水を注いだ後、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションし、5-アミノ-7-(2-ブロモアセチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (593 mg, 1.84 mmol) を粗生成物として収率 44% で得た。

得られた粗生成物 (500 mg, 1.55 mmol) をエタノール (50 mL) に溶解し、チオ尿素 (236 mg, 3.10 mmol) を加えて 3 時間還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を飽和重曹水で洗浄した後、得られた粗生成物をエタノール (10 mL) と DMF (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 5 8 (404 mg, 1.35 mmol) を黄色結晶として収率 87% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.97 (s, 1H), 7.96 (brs, 2H), 7.94 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.20 (brs, 2H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 299 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3376, 1652, 1647, 1605, 1570, 1531.

融点: 299.2 - 300.0°C

#### 実施例 5 9

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[2-(2-モルホリノエチルアミノ)チアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 9)

実施例 5 8 で得られる 5-アミノ-7-(2-プロモアセチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (300 mg, 0.932 mmol) をエタノール (30 mL) に溶解し、1-(2-モルホリノエチル)-2-チオ尿素 (353 mg, 1.86 mmol) を加え、3 時間還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を飽和重曹水で洗浄した後、得られた粗生成物をエタノール (12 mL) と DMF (6 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 5 9 (275 mg, 0.667 mmol) を黄色結晶として収率 72% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.87 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.58 (brs, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 4H), 3.44 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 2.40-2.50 (m, 4H).

Mass ( $m/z$ ): 413 ( $M^{++1}$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1662, 1654, 1646, 1600, 1569, 1560.

融点: 274.7 - 275.0°C (分解)

#### 実施例 6 0

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1H-ピラゾール-3-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 0)

実施例 3 8 で得られる 7-アセチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.54 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (20 mL) に溶解し、140°C で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (30 mL) に溶解し、ヒドラジン・1 水和物 (0.250 mL, 5.15 mmol) を加え、1 時間還流した。反応液を室温で終夜攪拌し、析出した固体を濾取した後、エタノールで洗浄し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(1H-ピラゾール-3-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを粗生成物として得た。

得られた粗生成物をクロロホルム (135 mL) に溶解し、蒸留水 (7.5 mL) お



よび DDQ (1.76 g, 8.64 mmol) を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体をエタノール (10 mL) と DMF (5 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 6 0 (175 mg, 0.655 mmol) を白色結晶として収率 26% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 12.88 (brs, 1H), 7.87 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J=3.0$  Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 267 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1645, 1610, 1525, 1510, 773.

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_7\text{O} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 53.41%, H 3.52%, N 36.74%

計算値: C 53.57%, H 3.47%, N 36.44%

融点:  $> 300^\circ\text{C}$

#### 実施例 6 1

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-ヒドロキシメチルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 6 1)

実施例 1 0 で得られる 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.20 mmol) をメタノール (125 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (250 mg, 6.60 mmol) を加え、 $0^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(4-ヒドロキシメチルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (947 mg, 2.08 mmol) を収率 95% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(4-ヒドロキシメチルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (90 mL)、蒸留水 (5 mL) に溶解し、DDQ (1.45 g, 6.39 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和重曹水に注いだ後、析出した固体をエタノール (15 mL) と DMF (6 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 6 1 (200 mg, 0.651 mmol) を白色結晶として収率 31% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.11 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 8.02 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 308 ( $M^{++1}$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1653, 1649, 1610, 1578, 1560, 1514, 1419, 1406, 1335, 993.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 61.92%, H 4.34%, N 22.45%

計算値: C 61.81%, H 4.34%, N 22.53%

融点 : 239.6 - 239.9°C

## 実施例 6 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(3-ヒドロキシメチルピリジン-6-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 2)

化合物 G (2.00 g, 5.19 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、2-(3-ピリジル-4-トリブチルスタニル)-1,3-ジオキソラン (3.43 g, 7.79 mmol) およびビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (365 mg, 0.519 mmol) を加え、110°C で 6 時間攪拌した。反応液に飽和フッ化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製し、7-[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-6-イル]-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (2.12 g, 4.24 mmol) を褐色油状物として収率 82% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-6-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを THF (30 mL) に溶解し、2 mol/L 塩酸 (30 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をアセトンでトリチュレーションし、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(3-ホルミルピリジン-6-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (780 mg, 1.71 mmol) を褐色固体として収率 40% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(3-ホルミルピリジン-6-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (620 mg, 1.36 mmol) をメタノール (62 mL) とクロロホルム (40 mL) の混合溶媒に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (257 mg, 6.80 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(3-ヒドロキシメチルピリジン-6-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (593 mg, 1.30 mmol) を白色固体として収率 96% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(3-ヒドロキシメチルピリジン-6-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (401 mg, 0.879 mmol) をトリフルオロ酢酸 (8 mL) に溶解し、アニソール (0.961 mL, 0.879 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (0.777 mL, 0.879 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にアンモニア水を加え、析出した白色固体を濾取した。得られた固体をエタノール (12 mL) と DMF (9 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 6 2 (152 mg, 0.493 mmol) を白色結晶として収率 56% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.10 (brs, 2H), 7.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.25 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.43 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J=5.2

Hz, 2H).

Mass (m/z): 309 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1641, 1622, 1606, 1554, 1419, 1335, 1215, 1009.

元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 57.74%, H 4.19%, N 26.76%

計算値: C 57.76%, H 4.01%, N 26.94%

融点: 292.8 - 293.2°C

### 実施例 63

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 63)

実施例 10 で得られる 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.20 mmol) をエタノール (50 mL) と蒸留水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、硝酸銀 (940 mg, 5.50 mmol) および 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (22.0 mL, 11.0 mmol) を加え、遮光下、室温で 7 時間攪拌した。反応液に氷と 2 mol/L 塩酸を加え、酸性にし、セライト濾過した後、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレーションし、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(4-カルボキシフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (856 mg, 1.78 mmol) を収率 81% で得た。

得られた 7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (50 mL) に溶解し、オキサリルクロリド (5.00 mL, 57.3 mmol) を加え、2 時間還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にメタノール (100 mL) を加え、72 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(4-メトキシカルボニルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (830 mg, 1.71 mmol) を収率 96% で得た。

得られた 7-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (580 mg, 1.20 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、0°C に冷却した。反応混合物に 0.95 mol/L メチルマグネシウムブロミドの THF 溶液 (14.3 mL, 15.0 mmol) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンの粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン (54 mL) に溶解し、蒸留水 (3 mL) およ

びDDQ (958 mg, 4.22 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をクロロホルムと飽和重曹水の混合物に注いだ後、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製した後、エタノール (4 mL) より再結晶し、化合物 6 3 (132 mg, 0.394 mmol) を白色結晶として収率 33% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.06 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 8.00 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

Mass ( $m/z$ ): 336 ( $M^++1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 1660, 1655, 1599, 1550, 1228.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$  として

実測値: C 64.51%, H 5.32%, N 20.55%

計算値: C 64.47%, H 5.11%, N 20.88%

融点: 246.0 - 246.6°C

#### 実施例 6 4

5-アミノ-7-ブチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 4)

実施例 2 2 で得られる 7-ブチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.85 g, 4.54 mmol) をジクロロメタン (18 mL) に溶解し、蒸留水 (1.0 mL) および DDQ (1.55 g, 6.81 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にし、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションした後、得られた固体をエタノールより再結晶し、化合物 6 4 (118 mg, 0.46 mmol) を白色結晶として収率 10% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.91 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 7.85 (brs, 2H), 7.16 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.9 Hz, 1H), 2.58 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 257 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1666, 1606, 1558, 1421, 1382, 748.

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 60.14%, H 5.74%, N 27.34%

計算値: C 60.26%, H 5.91%, N 27.03%

融点: 155.0 - 155.3°C

#### 実施例 6 5

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-フェニルエチニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 5)

実施例 1 8 と同様な方法を用い、2-(3-トリブチルスチルフェニル)-1,3-ジオキソランを 2-(フェニルエチニル)-1-トリブチルスズに代えて反応を行い、5-(3,4-

ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-フェニルエチニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (570 mg, 1.26 mmol) を白色アモルファスとして収率 70% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-フェニルエチニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (9 mL) に溶解し、蒸留水 (0.5 mL) および DDQ (430 mg, 1.89 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液をクロロホルムと 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液に注ぎ、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレーションした後、得られた固体をエタノール (13 mL) とクロロホルム (4 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 6 5 (160 mg, 0.530 mmol) を白色結晶として収率 42% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.16 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 2.0 Hz, 1H).

Mass ( $m/z$ ): 301 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1645, 1599, 1538, 1323, 1234, 762, 744.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 67.16%, H 3.65%, N 23.32%

計算値: C 67.36%, H 3.72%, N 23.10%

融点: 246.5 - 247.3°C

#### 実施例 6 6

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-フェニルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 6)

化合物 6 5 (600 mg, 1.99 mmol) をエタノール (75 mL) に溶解し、10%パラジウム/炭素 (60 mg) を加え、水素雰囲気下、50°C で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製した後、得られた固体をエタノール (12 mL) より再結晶し、化合物 6 6 (350 mg, 1.48 mmol) を白色結晶として収率 74% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.91 (brs, 2H), 7.90 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.16 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 2.80-3.00 (m, 4H).

Mass ( $m/z$ ): 305 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1666, 1606, 1556, 1510, 1421, 748.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$  として

実測値: C 66.62%, H 4.93%, N 23.33%

計算値: C 66.87%, H 4.95%, N 22.94%

融点: 205.0 - 205.1°C

#### 実施例 6 7

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-ヒドロキシエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 7)

化合物 G (20.0 g, 51.9 mmol) をトルエン (300 mL) に溶解し、ビニルトリブチルスズ (25.5 g, 77.8 mmol) およびビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (1.82 g, 2.59 mmol) を加え、3 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ビニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (14.5 g, 38.5 mmol) を白色固体として収率 74% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ビニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (5.00 g, 13.3 mmol) を THF (50 mL) に溶解し、室温で攪拌ながら 0.5 mol/L 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの THF 溶液 (66.3 mL, 33.2 mmol) を同温度で滴下し、さらに 6 時間還流した。反応液を 0°C に冷却した後、エタノール (15 mL)、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液および 30% 過酸化水素水を加えた。反応液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、重曹水を加えて塩基性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-ヒドロキシエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを白色固体として得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-ヒドロキシエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (180 mL) に溶解し、蒸留水 (10 mL) および DDQ (3.45 g, 15.2 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液をクロロホルムと重曹水の混合物に注いだ後、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションした後、得られた固体をエタノールより再結晶し、化合物 6 7 (421 mg, 1.72 mmol) を白色固体として収率 13% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.86 (brs, 2H), 7.17 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.65 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.74 (dt, J=6.6 Hz, 5.2 Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.6 Hz, 2H).

Mass (m/z): 245 (M<sup>+</sup>), 215.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3120, 3091, 1655, 1650, 1595, 1508, 773, 762.

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> として

実測値: C 53.76%, H 4.81%, N 28.36%

計算値: C 53.88%, H 4.52%, N 28.57%

融点: 207.2 - 207.8°C

実施例 6 8

5-アミノ-7-[3-(シクロプロピルメチルアミノ)-(E)-プロパ-1-エン-1-イル]-2-(2-フ

リル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 8)

実施例 6 7 で得られる 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ビニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (13.4 g, 35.6 mmol) を THF (120 mL) に溶解し、50% 4-メチルモルホリン-4-オキシド水溶液 (16.7 g, 71.2 mmol) および四酸化オスミウム (453 mg, 1.78 mmol) を加え、5 時間攪拌した。反応液に 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて、2 時間攪拌し、セライト濾過した後、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製した。得られた固体をメタノールでトリチュレーションし、(±)-7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (9.68 g, 23.6 mmol) を白色固体として収率 66% で得た。

得られた (±)-7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (450 mL)、蒸留水 (45 mL) に溶解し、シリカゲル (31.0 g) およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム (7.56 g, 35.3 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノールでトリチュレーションし、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-ホルミル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (8.06 g, 20.5 mmol) を白色固体として収率 87% で得た。

アルゴン気流下、60% 水素化ナトリウム (380 mg, 9.50 mmol) を THF (30 mL) に懸濁し、ジエチルホスホ酢酸エチルエステル (1.88 mL, 9.50 mmol) を加え、0°C で 30 分間攪拌した。反応混合物に 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-ホルミル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.20 g, 3.17 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-アクリル酸エチルエステル (1.35 g, 3.00 mmol) を白色結晶として収率 95% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-アクリル酸エチルエステル (1.30 g, 2.89 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、アルゴン気流下、-78°C に冷却した後、1 mol/L ジイソプロピルアルミニウムヒドライドのトルエン溶液 (8.68 mL, 8.68 mmol) を同温度で滴下し、徐々に 0°C まで昇温して 1 時間攪拌した。反応液に飽和ロシエル塩水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレーションし、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(3-ヒドロキシ-(E)-プロパ-1-エン-1-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (994 mg, 2.44 mmol) を白色固体として収率 84% で得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(3-ヒドロキシ-(E)-

プロパ-1-エン-1-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを経クロロメタン (81 mL) に溶解し、蒸留水 (4.5 mL) および DDQ (1.65 g, 7.29 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液をクロロホルムと飽和重曹水の混合物に注ぎ、析出した固体を濾取した後、蒸留水およびクロロホルムで順次洗浄し、5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(3-ヒドロキシ-(E)-プロパ-1-エン-1-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (457 mg, 1.78 mmol) を褐色固体として収率 87% で得た。

得られた 5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(3-ヒドロキシ-(E)-プロパ-1-エン-1-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをメタノール (15 mL) に溶解し、シクロプロピルメチルアミン (208 mg, 2.92 mmol) を加え、1 時間還流した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム (221 mg, 5.85 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製し、得られた白色固体に塩化水素の酢酸エチル溶液を加えた後、減圧下で濃縮した。残渣をエタノール (12 mL) より再結晶し、化合物 68 (120 mg, 0.313 mmol) を白色結晶として収率 18% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.56 (m, 2H), 8.08 (brs, 2H), 7.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 6.73 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.78 (d, J=4.3 Hz, 2H), 2.81 (dd, J=5.6 Hz, 5.3 Hz, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.53-0.61 (m, 2H), 0.38-0.41 (m, 2H).

Mass (m/z): 311 (M<sup>+</sup>+1).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1691, 1635, 1629, 1608.

元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O · 2.0 HCl · 0.8 H<sub>2</sub>O として

実測値: C 48.47%, H 5.82%, N 20.88%

計算値: C 48.32%, H 5.47%, N 21.13%

融点: 263.5 - 264.2°C

#### 実施例 69

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 69)

化合物 G (1.25 g, 3.25 mmol) を DMF (15 mL) に溶解し、2-(1-トリメチルシリルオキシシクロペンチル)エチニルトリブチルスズ (2.29 g, 4.88 mmol) およびビストリフェニルフォスフィンパラジウムジクロリド (230 mg, 0.325 mmol) を加え、110°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却して 1 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (7.50 mL, 7.50 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを褐色油状物として得た。

得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-[2-(1-ヒドロキシシ



クロペンチル)エチニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをクロロホルム (81 mL) に溶解し、蒸留水 (4.5 mL) および DDQ (2.13 g, 9.75 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムと 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液の混合物に注ぎ、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションした後、得られた固体をエタノール (12 mL) と DMF (8 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 69 (536 mg, 1.73 mmol) を白色結晶として収率 53% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.08 (brs, 2H), 7.94 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 1.60-2.00 (m, 8H).

Mass ( $m/z$ ): 310 ( $M^++1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1666, 1650, 1637, 1606, 1589, 1551, 1419, 1227, 1182, 746.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$  として

実測値: C 62.37%, H 5.03%, N 22.73%

計算値: C 62.13%, H 4.89%, N 22.64%

融点: 249.5 - 249.9°C

#### 実施例 70

5-アミノ-7-[1-(シクロプロピルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 70)

化合物 G (5.30 g, 13.7 mmol) をトルエン (300 mL) に溶解し、これに 4-(トリブチルスチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (9.70 g, 20.6 mmol) およびビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (1.00 g, 1.37 mmol) を加え、6 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび 2 mol/L フッ化アンモニウム水溶液を加え、攪拌した。反応液をセライト濾過した後、濾液を分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒) で精製し、7-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.19 g, 7.87 mmol) を淡黄色アモルファスとして収率 57% で得た。

得られた 7-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (3.90 g, 7.31 mmol) をトリフルオロ酢酸 (50 mL) に溶解し、アニソール (2.40 mL, 22.0 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (2.00 mL, 22.0 mmol) を加え、4 時間室温で攪拌した。反応液にジエチルエーテルおよびアンモニア水を加え、析出した固体を濾取した後、エタノールより再結晶し、5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.04 g, 3.68 mmol) を黄色結晶として収率 50% で得た。

得られた 5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イ

ル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (300 mg, 1.06 mmol) をジクロロメタン (10 mL) と酢酸 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、シクロプロパンカルボアルデヒド (0.158 mL, 2.13 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (673 mg, 3.18 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製した後、得られた白色固体をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 7 0 (190 mg, 0.505 mmol) を白色結晶として収率 48% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.92 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.82 (brs, 2H), 7.17 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.20-3.23 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.30 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 0.87 (m, 1H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.10-0.15 (m, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 337 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1664, 1647, 1641, 1598, 1425, 1225.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 63.48%, H 6.01%, N 24.32%

計算値: C 63.25%, H 6.07%, N 24.59%

融点: 196.9 - 197.4°C

#### 実施例 7 1

5-アミノ-7-[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 1)

実施例 7 0 で得られる 5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (900 mg, 3.19 mmol) をエタノール (60 mL) に溶解し、10%パラジウム/炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下、60°C で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、濾液を減圧下で濃縮し、5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(ピペリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (750 mg, 2.64 mmol) を粗生成物として収率 83% で得た。

得られた粗生成物 (300 mg, 1.06 mmol) をジクロロメタン (20 mL) と酢酸 (2 mL) の混合溶媒に溶解し、シクロプロパンカルボアルデヒド (0.120 mL, 1.58 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (450 mg, 2.12 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製した後、得られた白色固体をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 7 1 (100 mg, 0.296 mmol) を白色結晶として収率 28% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.92 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.84 (brs, 2H), 7.16 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.05-3.10 (m, 2H),

2.47 (m, 1H), 2.20 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.60-2.10 (m, 6H), 0.83 (m, 1H), 0.40-0.50 (m, 2H), 0.05-0.10 (m, 2H).

Mass (m/z): 338 ( $M^{+}+1$ ), 323.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1664, 1606, 1560, 1417, 1328.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 63.24%, H 6.93%, N 24.76%

計算値: C 63.55%, H 6.58%, N 24.70%

融点: 186.4 - 186.6°C

#### 実施例 7 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[1-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 2)

実施例 7 0 と同様な方法を用い、シクロプロパンカルボアルデヒドを 1,2,3-チアジアゾール-4-カルボアルデヒドに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (10 mL) と DMF (2 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 7 2 (144 mg, 0.379 mmol) を白色結晶として収率 36% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.11 (s, 1H), 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.81 (brs, 2H), 7.16 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.71 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H).

Mass (m/z): 381 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1664, 1654, 1598, 1560, 1508, 1227.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{OS} \cdot 0.3 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 53.31%, H 4.20%, N 28.25%

計算値: C 53.38%, H 4.58%, N 28.29%

融点: 227.8 - 228.2°C

#### 実施例 7 3

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[1-(2-メトキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 3)

実施例 7 0 で得られる 5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (600 mg, 2.13 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、2-メトキシ-1-プロモエタン (0.300 mL, 3.19 mmol) およびトリエチルアミン (0.890 mL, 6.38 mmol) を加えて室温で 11 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製した。得られた白色固体をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 7 3 (90 mg, 0.264 mmol) を白色結晶として収率 12% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.80 (brs, 2H), 7.16 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.70 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.48 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.60 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H).

Mass (m/z): 340 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1662, 1656, 1647, 1635, 1608, 1558, 1550.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 58.88%, H 5.96%, N 24.26%

計算値: C 58.74%, H 6.03%, N 24.18%

融点: 164.2 - 164.6°C

#### 実施例 7 4

5-アミノ-7-[1-(2-メチル-2-ヒドロキシプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 4)

実施例 7 3 と同様な方法で 2-メトキシ-1-プロモエタンを 2-プロモ酢酸エチルに代えて反応を行った。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製した。得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレーションし、5-アミノ-7-[1-(エトキシカルボニルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.70 g, 4.63 mmol) を白色固体として収率 65% で得た。

得られた 5-アミノ-7-[1-(エトキシカルボニルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 1.36 mmol) を THF (50 mL) に溶解し、0.95 mol/L メチルマグネシウムブロミドの THF 溶液 (28.6 mL, 27.2 mmol) を THF (20 mL) で希釈した溶液に、0°C で滴下した。さらに反応混合物を室温で 10 分間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣を THF (12 mL) に溶解し、DBU (2.35 mL, 1.71 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製した。得られた白色固体をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 7 4 (120 mg, 0.340 mmol) を白色結晶として収率 25% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.92 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.80 (brs, 2H), 7.17 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.71 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.12 (s, 6H).

Mass (m/z): 355 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1666, 1652, 1647, 1602, 1558, 1551, 1457, 1419, 1124, 752.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 59.99%, H 6.47%, N 23.31%

計算値: C 60.09%, H 6.33%, N 23.36%

融点: 197.8 - 198.1°C

#### 実施例 7 5

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 5)

実施例 7 4 で得られる 5-アミノ-7-[1-(エトキシカルボニルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 1.36 mmol) を THF (40 mL) に溶解し、アルゴン気流下、-70℃で攪拌した。反応混合物に 0.95 mol/L ジイソプロピルアルミニウムヒドライドのヘキサン溶液 (17.2 mL, 16.4 mmol) を同温度で滴下し、さらに同温度で 1 時間攪拌した。反応液に飽和ロシエル塩水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール

(10 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (257 mg, 6.80 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を蒸留水で洗浄した。得られた白色固体をエタノール (10 mL) と DMF (2 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 7 5 (244 mg, 0.748 mmol) を白色結晶として収率 55% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.93 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.82 (brs, 2H), 7.17 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.71 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.45 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H), 3.56 (dt,  $J=5.6$  Hz, 5.2 Hz, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H).

Mass ( $m/z$ ): 327 ( $M^++1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1643, 1635, 1604, 1556, 1510, 1413, 1329, 1215, 1038, 746.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 58.11%, H 5.93%, N 25.60%

計算値: C 58.24%, H 5.62%, N 25.47%

融点: 199.2 - 199.9℃

実施例 7 6

5-アミノ-7-[1-(3-メチル-3-ヒドロキシブチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 6)

実施例 7 3 と同様な方法を用い、2-メトキシ-1-プロモエタンをメタンスルホン酸 3-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-ブチルエステルに代えて反応を行った。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製した。得られた白色固体をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 7 6 (719 mg, 1.95 mmol) を白色結晶として収率 55% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.92 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.82 (brs, 2H), 7.17 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 1.59 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.11 (s, 6H).

Mass ( $m/z$ ): 369 ( $M^++1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1641, 1608, 1554, 1512, 1425, 1331, 1219, 1182, 744.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.6 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  として

実測値: C 61.23%, H 7.08%, N 21.39%

計算値: C 61.26%, H 7.02%, N 21.22%

融点：183.5 - 184.0°C

#### 実施例 77

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(2-アセチルアミノエチル)アミド (化合物 77)

化合物 41 (4.53 g, 19.8 mmol) を酢酸 (160 mL) に溶解し、蒸留水 (40 mL) に溶解したスルファミン酸 (3.46 g, 35.7 mmol) を加えた後、亜塩素酸ナトリウム (2.51 g, 27.7 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に蒸留水と 2 mol/L 塩酸を加え、析出した固体を濾取した後、乾燥し、5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸 (4.33 g, 17.7 mmol) を白色固体として収率 89% で得た。

得られた 5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸 (500 mg, 2.04 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、N-アセチルエチレンジアミン (313 mg, 3.06 mmol)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・1 塩酸塩 (782 mg, 4.08 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (312 mg, 2.04 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液にクロロホルム (30 mL) およびアルデヒドレジン (シグマ-アルドリッチ社製、1.0 g) を加え、さらに 12 時間室温で攪拌した。反応液からレジンを濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をクロロホルムでトリチュレーションした後、エタノール (20 mL) と DMF (1 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 77 (319 mg, 0.970 mmol) を白色結晶として収率 48% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.37 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 8.00 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.38 (dt,  $J=5.9$  Hz, 5.3 Hz, 2H), 3.21 (dt,  $J=6.0$  Hz, 5.9 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 330 ( $M^++1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1654, 1637, 1560, 1540.

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 48.97%, H 4.60%, N 28.26%

計算値: C 48.92%, H 4.87%, N 28.52%

融点: 233.8 - 234.0°C

#### 実施例 78

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(N-ベンジル-N-メチル)アミド (化合物 78)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチルベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノール (18 mL) より再結晶し、化合物 78 (223 mg, 0.579 mmol) を白色結晶として収率 28% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.96 (brs, 1H), 8.23 (brs, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (s, 0.6H), 7.08 (s, 0.4H), 6.74 (m, 1H),

4.67 (s, 1.2H), 4.55 (s, 0.8H), 2.90 (s, 1.8H), 2.85 (s, 1.2H).

Mass (m/z): 348 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1685, 1653, 1637, 1612, 1560, 1508.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1.0 \text{ HCl}$  として

実測値: C 56.19%, H 4.52%, N 21.61%

計算値: C 56.18%, H 4.45%, N 21.84%

融点: 188.5 - 189.1°C

#### 実施例 7 9

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸{N-ベンジル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]}アミド (化合物 7 9)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-ベンジル-2-(ジメチルアミノ)エチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (14 mL) より再結晶し、化合物 7 9 (403 mg, 0.994 mmol) を白色結晶として収率 61% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.22 (brs, 2H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.22 (d,  $J=3.3$  Hz, 0.6H), 7.20 (d,  $J=3.3$  Hz, 0.4H), 7.10 (s, 0.6H), 7.03 (s, 0.4H), 6.70-6.75 (m, 1H), 4.71 (s, 1.2H), 4.58 (s, 0.8H), 3.30-3.40 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.13 (s, 2.4H), 1.97 (s, 3.6H).

Mass (m/z): 406 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1670, 1639, 1606, 1576, 1508, 1471, 1423, 1221.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$  として

実測値: C 61.46%, H 5.91%, N 24.13%

計算値: C 61.66%, H 5.77%, N 23.97%

融点: 215.2 - 215.4°C

#### 実施例 8 0

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(3,4-ジメトキシベンジル)アミド (化合物 8 0)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをベラトリルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (12 mL) と DMF (1 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 8 0 (320 mg, 0.812 mmol) を白色結晶として収率 40% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.54 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.16 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

Mass (m/z): 394 ( $M^{+}$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1677, 1645, 1619, 1523, 1515, 1261.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$  として

実測値: C 57.73%, H 5.04%, N 21.36%

計算値 : C 57.60%, H 4.63%, N 21.21%

融点 : 182.1 - 182.4°C

#### 実施例 8 1

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(3,4-ジメトキシベンジル)-N-メチル]アミド (化合物 8 1)

実施例 7 7 と同様な方法で、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-3,4-ジメトキシベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をエタノール (12 mL) と DMF (3 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 8 1 (231 mg, 0.520 mmol) を白色結晶として収率 32% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.21 (brs, 2H), 7.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J=3.3 Hz, 0.5H), 7.20 (d, J=3.3 Hz, 0.5H), 7.08 (s, 0.5H), 7.07 (s, 0.5H), 6.80-7.00 (m, 3H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.77 (s, 1.5H), 3.76 (s, 1.5H), 3.73 (s, 3H), 2.87 (s, 1.5H), 2.85 (s, 1.5H).

Mass (m/z): 409 (M<sup>+</sup>+1).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1651, 1637, 1556, 1512, 1425, 1419, 1317, 1236, 763.

元素分析 : C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 1.0 HCl · 0.1 H<sub>2</sub>O として

実測値 : C 53.81%, H 4.81%, N 18.93%

計算値 : C 53.78%, H 4.78%, N 18.81%

融点 : 190.3 - 190.8°C

#### 実施例 8 2

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(3,4-ジフルオロシベンジル)アミド (化合物 8 2)

実施例 7 7 と同様な方法で、N-アセチルエチレンジアミンを 3,4-ジフルオロベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (14 mL) と DMF (3 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 8 2 (440 mg, 1.21 mmol) を白色結晶として収率 74% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.86 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.96 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.25 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.75 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=6.3 Hz, 2H).

Mass (m/z): 371 (M<sup>+</sup>+1).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1670, 1653, 1637, 1616, 1606, 1576, 1560, 1508, 1473, 1423, 1221.

元素分析 : C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> として

実測値 : C 55.50%, H 3.27%, N 22.90%

計算値 : C 55.14%, H 3.27%, N 22.69%

融点 : 254.5 - 254.9°C

#### 実施例 8 3

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(3-ピリジ



## ルメチル)アミド (化合物 8 3)

実施例 7 7 と同様な方法で、N-アセチルエチレンジアミンを 3-ピコリルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (15 mL) と DMF (2 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 8 3 (450 mg, 1.34 mmol) を白色結晶として収率 66% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.88 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J=4.9$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.96 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (dd,  $J=8.0$  Hz, 4.9 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.56 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 335 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1668, 1655, 1608, 1567, 1527, 1510, 1498, 1331, 762.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2$  として

実測値: C 56.98%, H 3.99%, N 29.59%

計算値: C 57.31%, H 3.91%, N 29.24%

融点: 229.7 - 230°C

## 実施例 8 4

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[2-(2-ピリジル)エチル]アミド (化合物 8 4)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 2-(2-アミノエチル)ピリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (12 mL) と DMF (2 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 8 4 (524 mg, 1.50 mmol) を白色結晶として収率 74% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.55-8.65 (m, 2H), 8.16 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J=7.6$  Hz, 5.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (dt,  $J=6.9$  Hz, 6.3 Hz, 2H), 3.03 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 350 ( $M^{++1}$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1655, 1645, 1623, 1606, 1576, 1535.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 57.09%, H 4.51%, N 27.23%

計算値: C 56.98%, H 4.50%, N 27.36%

融点: 200.3 - 200.5°C

## 実施例 8 5

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-[2-(2-ピリジル)エチル]-N-メチル]アミド (化合物 8 5)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-(2-ピリジル)エチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 8 5 (379 mg, 1.25 mmol) を白色結晶として収率 76% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.54 (d,  $J=4.3$  Hz, 0.5H), 8.33 (d,  $J=4.2$  Hz, 0.5H), 8.18 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J=7.6$  Hz, 5.9 Hz, 0.5H), 7.62 (dd,  $J=7.6$  Hz, 5.9 Hz, 0.5H), 7.36 (d,  $J=7.6$  Hz, 0.5H), 7.10-7.30 (m, 2.5H), 6.92 (s, 0.5H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 0.5H), 3.74 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 3.67 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 3.05 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.98 (s, 1.5H), 2.92 (s, 1.5H).

Mass ( $m/z$ ): 364 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1653, 1637, 1623, 1616, 1610, 1560, 1508, 1500.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 58.19%, H 4.77%, N 26.34%

計算値: C 58.06%, H 4.87%, N 26.33%

融点: 151.5 - 152.0°C

#### 実施例 8 6

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(2-メトキシエチル)アミド (化合物 8 6)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 2-メトキシエチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 8 6 (231 mg, 0.764 mmol) を白色結晶として収率 47% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.15-8.30 (m, 3H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.32 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 303 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1683, 1670, 1662, 1653, 1647, 1601, 1560, 1541, 1508, 1419.

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$  として

実測値: C 51.69%, H 4.76%, N 27.83%

計算値: C 51.65%, H 4.67%, N 27.80%

融点: 163.4 - 163.6°C

#### 実施例 8 7

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(2-メトキシエチル)-N-メチル]アミド (化合物 8 7)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-(2-メトキシ-1-エチル)-N-メチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (2 mL) より再結晶し、化合物 8 7 (318 mg, 1.01 mmol) を白色結晶として収率 62% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.19 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.30 (s, 1.5H), 3.21 (s, 1.5H), 2.99 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 317 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1662, 1641, 1599, 1560, 1458, 1425, 1325, 1122.

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 53.01%, H 5.17%, N 26.90%

計算値: C 53.16%, H 5.10%, N 26.57%

融点: 143.5 - 143.8°C

#### 実施例 8 8

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N,N-ビス(2-メトキシエチル)]アミド (化合物 8 8)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N,N-ビス(2-メトキシエチル)アミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (8 mL) より再結晶し、化合物 8 8 (365 mg, 1.01 mmol) を白色結晶として収率 62% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.20 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.60 (t,  $J=5.5$  Hz, 2H), 3.40-3.50 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (s, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 361 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1670, 1652, 1635, 1608, 1569, 1506, 1466, 1452, 1419, 1120.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$  として

実測値: C 53.45%, H 5.86%, N 23.47%

計算値: C 53.33%, H 5.59%, N 23.32%

融点: 190.5 - 190.8°C

#### 実施例 8 9

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸イソプロピルアミド (化合物 8 9)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをイソプロピルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (20 mL) より再結晶し、化合物 8 9 (166 mg, 0.579 mmol) を白色結晶として収率 36% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.19 (brs, 2H), 7.98 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 1.20 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H).

Mass ( $m/z$ ): 287 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1672, 1653, 1641, 1594, 1540, 1527, 1508.

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 53.45%, H 4.75%, N 28.52%

計算値: C 53.53%, H 5.04%, N 28.81%

融点: 221.6 - 221.9°C

#### 実施例 9 0

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[3-(1-イミダゾリル)プロピル]アミド (化合物 9 0)

実施例 77 と同様な方法で、N-アセチルエチレンジアミンを 3-(1-イミダゾリル)プロピルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (20 mL) より再結晶し、化合物 90 (197 mg, 0.558 mmol) を白色結晶として収率 36% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.27 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.80-7.90 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (dd,  $J=3.3$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.03 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.32 (dt,  $J=6.6$  Hz, 6.6 Hz, 2H), 2.01 (tt,  $J=7.0$  Hz, 6.6 Hz, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 353 ( $M^++1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1662, 1657, 1649, 1616, 1566, 1531, 1508, 1223.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_2 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 52.49%, H 4.92%, N 30.49%

計算値: C 52.40%, H 4.84%, N 30.55%

融点: 198.5 - 198.8°C

#### 実施例 91

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸ベンジルアミド (化合物 91)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (13 mL) より再結晶し、化合物 91 (364 mg, 1.08 mmol) を白色結晶として収率 66% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.71 (t,  $J=6.3$  Hz, 1H), 8.16 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.25 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J=6.3$  Hz, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 335 ( $M^++1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1645, 1606, 1560, 1539, 1417, 1221, 761, 746.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 60.82%, H 4.22%, N 25.21%

計算値: C 60.74%, H 4.26%, N 25.00%

融点: 224.9 - 225.1°C

#### 実施例 92

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アミド (化合物 92)

実施例 77 と同様な方法で、N-アセチルエチレンジアミンを 1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリドンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 92 (409 mg, 1.11 mmol) を白色結晶として収率 54% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.38 (t,  $J=6.3$  Hz, 1H), 8.16 (brs, 2H), 7.96 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.20-3.40 (m, 6H), 2.24 (t,  $J=8.3$  Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.73 (m, 2H).

Mass (m/z): 369 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1668, 1650, 1608, 1539, 1511, 1417, 744.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3$  として

実測値: C 55.22%, H 5.28%, N 26.68%

計算値: C 55.28%, H 5.18%, N 26.54%

融点: 181.5 - 182.2°C

#### 実施例 9 3

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸シクロヘキシルメチルアミド (化合物 9 3)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをシクロヘキシルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 9 3 (194 mg, 0.571 mmol) を白色結晶として収率 35% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.24 (t,  $J=6.2$  Hz, 1H), 8.18 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J=6.6$  Hz, 6.2 Hz, 2H), 1.40-1.80 (m, 6H), 1.05-1.30 (m, 3H), 0.80-1.00 (m, 2H).

Mass (m/z): 341 ( $M^{+}+1$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1664, 1641, 1602, 1538, 1510, 1321.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$  として

実測値: C 59.92%, H 6.04%, N 24.64%

計算値: C 59.99%, H 5.92%, N 24.69%

融点: 273.5 - 274.0°C

#### 実施例 9 4

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)アミド (化合物 9 4)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (12 mL) より再結晶し、化合物 9 4 (404 mg, 1.12 mmol) を白色結晶として収率 55% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.20 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.00-7.25 (m, 6H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1.2H), 4.63 (s, 0.8H), 3.80-3.90 (m, 0.8H), 3.60-3.70 (m, 1.2H), 2.85-2.88 (m, 2H).

Mass (m/z): 360 ( $M^{+}$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1653, 1646, 1633, 1506, 1456, 1221.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 62.35%, H 4.27%, N 23.17%

計算値: C 62.39%, H 4.57%, N 22.98%

融点: 203.0 - 203.2°C

## 実施例 9 5

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[4-(2-メトキシエチル)ピペラジニル]アミド (化合物 9 5)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 4-(2-メトキシエチル)ピペラジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 9 5 (325 mg, 0.875 mmol) を白色結晶として収率 43% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.19 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 6H).

Mass ( $m/z$ ): 371 ( $M^{++1}$ ), 326.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1654, 1606, 1479, 1467, 1421, 1330.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3$  として

実測値: C 54.75%, H 5.92%, N 26.28%

計算値: C 54.98%, H 5.70%, N 26.40%

融点: 211.8 - 212.0°C

## 実施例 9 6

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(4-シクロプロピルメチル)ピペラジニルアミド (化合物 9 6)

実施例 7 7 で得られる 5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸 (500 mg, 2.04 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、4-シクロプロピルメチルピペラジン (429 mg, 3.06 mmol)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・1 塩酸塩 (782 mg, 4.08 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (312 mg, 2.04 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に THF (30 mL)、酸クロリドレジン {3.0 g、酸クロリドレジン は文献 [テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、37 巻、40 号、7193 頁 (1996 年)] 記載の方法で製造した} およびポリビニルピリジンレジン (アルドリッチ社製、3.0 g) を加え、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応液からレジンを濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をエタノール (10 mL) と DMF (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 9 6 (420 mg, 1.14 mmol) を白色結晶として収率 56% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.18 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.21 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.43-0.49 (m, 2H), 0.06-0.08 (m, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 368 ( $M^{++1}$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1656, 1641, 1633, 1616, 1610, 1558, 1003.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$  として

実測値: C 57.56%, H 5.95%, N 26.59%

計算値 : C 57.71%, H 5.87%, N 26.17%

融点 : 299.2 - 299.8°C

#### 実施例 9 7

5-アミノ-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 9 7)

実施例 7 3 と同様な方法を用い、2-メトキシ-1-ブロモエタンをトリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチルエステルに代えて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒 : クロロホルムとメタノールの混合溶媒) で精製した。得られた白色固体をエタノール (11 mL) とメタノール (3 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 9 7 (300 mg, 0.824 mmol) を黄色結晶として収率 47% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.93 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.83 (brs, 2H), 7.18 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.72 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.20-3.43 (m, 6H), 2.80-2.95 (m, 2H).

Mass ( $m/z$ ): 365 ( $M^{++1}$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1664, 1598, 1551, 1512, 1429, 1331, 1272, 1145.

元素分析 :  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{F}_3\text{O}$  として

実測値 : C 52.67%, H 4.15%, N 22.92%

計算値 : C 52.75%, H 4.15%, N 23.07%

融点 : 247.5 - 248.2°C (分解)

#### 実施例 9 8

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸エチルアミド (化合物 9 8)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをエチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノール (3 mL) より再結晶し、化合物 9 8 (193 mg, 0.709 mmol) を白色結晶として収率 50% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.27 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.95 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 1.15 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H).

Mass ( $m/z$ ): 273 ( $M^{++1}$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1672, 1653, 1641, 1594, 1540, 1527, 1508.

元素分析 :  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

実測値 : C 52.36%, H 4.55%, N 30.19%

計算値 : C 52.25%, H 4.53%, N 30.46%

融点 : 178.5 - 178.9°C

#### 実施例 9 9

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(N-ベンジル-N-エチル)アミド (化合物 9 9)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-エチルベ

ンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 99 (195 mg, 0.539 mmol) を淡黄色結晶として収率 22% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 100°C): 7.85 (dd,  $J=1.8$  Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (brs, 2H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.17 (dd,  $J=0.9$  Hz, 3.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.67 (dd,  $J=3.4$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.34 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H).

#### 実施例 100

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(N-ベンジル-N-イソプロピル)アミド (化合物 100)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-イソプロピルベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 100 (150 mg, 0.466 mmol) を淡黄色結晶として収率 19% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 100°C): 7.85 (dd,  $J=1.8$  Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (brs, 2H), 7.18-7.37 (m, 5H), 7.16 (dd,  $J=0.9$  Hz, 3.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.68 (dd,  $J=3.4$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.21 (brs, 1H), 1.13 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H).

#### 実施例 101

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(2-フリルメチル)-N-メチル]アミド (化合物 101)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチルフルフリルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 101 (199 mg, 0.744 mmol) を白色結晶として収率 61% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 100°C): 7.85 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.68 (dd,  $J=3.4$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.35 (brs, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.95 (s, 3H).

#### 実施例 102

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-エチル-N-(4-ピリジルメチル)]アミド (化合物 102)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-エチル-4-ピリジルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 102 (332 mg, 0.941 mmol) を白色結晶として収率 48% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 80°C): 8.55 (brs, 1H), 8.49 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 7.98 (brs, 2H), 7.88 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J=7.5$  Hz, 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J=3.4$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.64 (brs, 2H), 2.89 (brs, 2H).

#### 実施例 103



5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(2-シアノエチル)-N-(3-ピリジルメチル)]アミド (化合物 103)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 3-(3-ピリジルメチルアミノ)プロピオニトリルに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 103 (274 mg, 0.699 mmol) を白色結晶として収率 29% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 80°C): 8.57 (brs, 1H), 8.49 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 7.98 (brs, 2H), 7.88 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J=7.5$  Hz, 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J=3.4$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.64 (brs, 2H), 2.89 (brs, 2H).

実施例 104

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)]アミド (化合物 104)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-ピリジルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 104 (329 mg, 0.976 mmol) を白色結晶として収率 80% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 80°C): 8.52 (brs, 1H), 7.92 (brs, 2H), 7.87 (brs, 1H), 7.76 (brs, 1H), 7.35 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.17 (brs, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (dd,  $J=3.4$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.00 (s, 3H).

実施例 105

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(3-ピリジルメチル)]アミド (化合物 105)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-3-ピリジルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 105 (201 mg, 0.598 mmol) を白色結晶として収率 31% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 80°C): 8.54 (brs, 1H), 8.49 (brs, 1H), 7.92 (brs, 2H), 7.87 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.18 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.93 (s, 3H).

実施例 106

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(4-ピリジルメチル)]アミド (化合物 106)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-4-ピリジルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 106 (374 mg, 1.11 mmol) を白色結晶として収率 66% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 80°C): 8.53 (brs, 2H), 7.92 (brs, 2H), 7.87 (brs,

1H), 7.31 (d, J=5.0 Hz, 2H), 7.17 (brs, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.69 (brs, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.95 (s, 3H).

#### 実施例 107

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N-メチル]アミド・1塩酸塩 (化合物107)

実施例77と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-4-(1,2-メチレンジオキシ)ベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物107 (442 mg, 1.02 mmol) を白色結晶として収率84%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.90 (brs, 2H), 7.89 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75-6.78 (m, 3H), 6.71 (dd, J=3.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.54 (s, 2H).

#### 実施例 108

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(4-メトキシベンジル)-N-メチル]アミド・1塩酸塩 (化合物108)

実施例77と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-4-メトキシベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物108 (381 mg, 0.915 mmol) を白色結晶として収率75%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.90 (brs, 2H), 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (dd, J=7.7 Hz, 2H), 6.69 (dd, J=3.5 Hz, J=1.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

#### 実施例 109

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(3-メトキシベンジル)-N-メチル]アミド・1塩酸塩 (化合物109)

実施例77と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-3-メトキシベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物109 (292 mg, 0.708 mmol) を白色結晶として収率58%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.89 (brs, 2H), 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.75-6.95 (m, 3H), 6.68 (dd, J=3.5 Hz, J=1.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

#### 実施例 110

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(2-メトキシベンジル)-N-メチル]アミド・1塩酸塩 (化合物110)

実施例77と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-

メトキシベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 1 0 (233 mg, 0.561 mmol) を白色結晶として収率 46% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): 7.85 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.79 (brs, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.17 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.90-7.03 (m, 2H), 6.68 (dd, J=3.5 Hz, J=1.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).

#### 実施例 1 1 1

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(2-キノリルメチル)]アミド・1 塩酸塩 (化合物 1 1 1)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-キノリルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 1 1 (407 mg, 1.02 mmol) を茶色結晶として収率 61% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.54 (brs, 1H), 8.08 (brs, 3H), 7.87 (brs, 2H), 7.65 (brs, 3H), 7.14 (brs, 2H), 6.68 (brs, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.10 (brs, 3H).

#### 実施例 1 1 2

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(3-キノリルメチル)]アミド・1 塩酸塩 (化合物 1 1 2)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-3-キノリルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶を酢酸エチルより再結晶し、化合物 1 1 2 (647 mg, 1.75 mmol) を淡黄色結晶として収率 84% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 9.07 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16-8.24 (m, 2H), 7.92 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.5 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.02 (s, 3H).

#### 実施例 1 1 3

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(4-キノリルメチル)]アミド (化合物 1 1 3)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-4-キノリルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 1 3 (276 mg, 0.592 mmol) を白色結晶として収率 35% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.89 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.21 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.78 (brs, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.45 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.17 (brs, 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.68 (brs, 1H), 5.20 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

#### 実施例 1 1 4

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-イソ

プロピル-N-(3-ピリジルメチル)]アミド (化合物 1 1 4)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-イソプロピル-3-ピリジルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 1 4 (376 mg, 1.00 mmol) を白色結晶として収率 49% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.57 (s, 1H), 8.42 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.87 (brs, 1H), 7.31 (dd, J=7.6 Hz, 3.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.15 (brs, 1H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 6H).

実施例 1 1 5

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(1-メチルピロール-3-イルメチル)]アミド (化合物 1 1 5)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-1-メチルピロール-3-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、化合物 1 1 5 (411 mg, 1.17 mmol) を白色結晶として収率 55% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.91 (s, 2H), 7.88 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.5 Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 6.04 (brs, 1H), 5.93 (dd, J=3.1 Hz, 2.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.84 (s, 3H).

実施例 1 1 6

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-イソプロピル-N-(1-メチルピロール-3-イルメチル)]アミド (化合物 1 1 6)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-イソプロピル-1-メチルピロール-3-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、化合物 1 1 6 (565 mg, 1.50 mmol) を白色結晶として収率 72% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.89 (s, 2H), 7.87 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.5 Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=2.9 Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.98 (dd, J=3.1 Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=3.1 Hz, 2.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.10 (brs, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.11 (d, J=6.6 Hz, 6H).

実施例 1 1 7

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(N-メチル-N-フェニル)アミド (化合物 1 1 7)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチルアニリンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を 2-プロパノールより再結晶し、化合物 1 1 7 (131 mg, 0.354 mmol) を白色結晶として収率 29% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.85 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.75 (brs, 2H), 7.15-7.33 (m, 5H), 7.13 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (dd, J=3.4 Hz, 1.7

Hz, 1H), 4.54 (s, 2H).

#### 実施例 118

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-メチル]アミド (化合物 118)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-6-クロロピリジン-3-イルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 118 (117 mg, 0.319 mmol) を白色結晶として収率 14% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.32 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.80 (brs, 2H), 7.79 (dd, J=8.6 Hz, J=2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.5 Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H).

#### 実施例 119

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(2-フルオロベンジル)-N-メチル]アミド・1 塩酸塩 (化合物 119)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-フルオロベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 119 (134 mg, 0.329 mmol) を白色結晶として収率 27% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.95 (brs, 2H), 7.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.26-7.45 (m, 2H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.32 (s, 3H).

#### 実施例 120

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(3-フルオロベンジル)-N-メチル]アミド・1 塩酸塩 (化合物 120)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-3-フルオロベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 120 (77 mg, 0.195 mmol) を白色結晶として収率 16% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.90 (brs, 2H), 7.87 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.28-7.48 (m, 2H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00-7.23 (m, 2H), 6.69 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).

#### 実施例 121

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(4-フルオロベンジル)-N-メチル]アミド・1 塩酸塩 (化合物 121)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-4-フルオロベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の

酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 2 1 (127 mg, 0.329 mmol) を白色結晶として収率 27% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.91 (brs, 2H), 7.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.30-7.44 (m, 2H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.08-7.23 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 3H), 4.60 (s, 2H).

#### 実施例 1 2 2

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(2-クロロベンジル)-N-メチル]アミド・1 塩酸塩 (化合物 1 2 2)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-クロロベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 2 2 (91 mg, 0.220 mmol) を白色結晶として収率 18% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.93 (brs, 2H), 7.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.28-7.53 (m, 4H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

#### 実施例 1 2 3

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(4-クロロベンジル)-N-メチル]アミド・1 塩酸塩 (化合物 1 2 3)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-4-クロロベンジルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶を 2-プロパノールより再結晶し、化合物 1 2 3 (144 mg, 0.342 mmol) を白色結晶として収率 28% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.90 (brs, 2H), 7.87 (dd, J=1.8 Hz, J=0.8 Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 4H), 7.18 (dd, J=3.3 Hz, J=0.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.47 (s, 3H).

#### 実施例 1 2 4

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)]アミド (化合物 1 2 4)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-6-メチルピリジン-2-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、化合物 1 2 4 (277 mg, 0.832 mmol) を白色結晶として収率 64% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.82-7.96 (m, 3H), 7.56-7.70 (m, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.64-6.71 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

#### 実施例 1 2 5

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-イソプロピル-N-(4-ピリジルメチル)]アミド (化合物 1 2 5)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-イソプロピル-4-ピリジルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 125 (174 mg, 0.458 mmol) を白色結晶として収率 25% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.50 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.93 (brs, 1H), 7.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.70 (dd, J=3.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.19 (brs, 1H), 1.13 (d, J=6.6 Hz, 1H).

#### 実施例 126

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(2-メトキシエチル)-N-(3-ピリジルメチル)]アミド (化合物 126)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-(2-メトキシエチル)-3-ピリジルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、化合物 126 (318 mg, 0.816 mmol) を白色結晶として収率 41% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.55 (brs, 1H), 8.46 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.93 (brs, 2H), 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=7.9 Hz, 3.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.18 (brs, 2H), 3.06 (brs, 2H).

#### 実施例 127

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-エチル-N-(3-ピリジルメチル)]アミド (化合物 127)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-エチル-3-ピリジルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 127 (312 mg, 0.465 mmol) を白色結晶として収率 28% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.55 (brs, 1H), 8.48 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.87 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=7.7 Hz, 4.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.5 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.36 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.1 Hz, 3H).

#### 実施例 128

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(2-クロロピリジン-3-イルメチル)-N-メチル]アミド (化合物 128)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-クロロピリジン-3-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 128 (159 mg, 0.416 mmol) を白色結晶として収率 20% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.34 (brs, 1H), 7.91 (brs, 2H), 7.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.46 (dd, J=7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.69

(dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.00 (s, 3H).

#### 実施例 1 2 9

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-エチル-N-(2-クロロピリジン-3-イルメチル)]アミド (化合物 1 2 9)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-エチル-2-クロロピリジン-3-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 2 9 (250 mg, 0.636 mmol) を淡黄色結晶として収率 30% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.33 (brs, 1H), 7.93 (brs, 2H), 7.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.44 (dd, J=7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.69 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.42 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.12 (t, J=7.0 Hz, 3H).

#### 実施例 1 3 0

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イルメチル)]アミド (化合物 1 3 0)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-(6-メチルピリジン-3-イルメチル)メチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、化合物 1 3 0 (65 mg, 0.178 mmol) を白色結晶として収率 28% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.41 (brs, 1H), 7.91 (brs, 2H), 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

#### 実施例 1 3 1

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(6-メトキシピリジン-3-イルメチル)]アミド (化合物 1 3 1)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-6-メトキシピリジン-3-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 3 1 (216 mg, 0.560 mmol) を白色結晶として収率 25% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.13 (brs, 1H), 7.92 (brs, 2H), 7.87 (dd, J=1.7 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=3.3 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).

#### 実施例 1 3 2

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-エチル-N-(6-メトキシピリジン-3-イルメチル)]アミド (化合物 1 3 2)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-エチル-6-メトキシピリジン-3-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物



を酢酸エチルより再結晶し、化合物 1 3 2 (247 mg, 0.627 mmol) を白色結晶として収率 35% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.14 (brs, 2H), 7.93 (brs, 2H), 7.88 (dd, J=1.9 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=3.3 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=3.3 Hz, 1.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.33 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.09 (t, J=6.9 Hz, 3H).

#### 実施例 1 3 3

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(2-ピリジルメチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)]アミド (化合物 1 3 3)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-(2-ピリジルメチル)-2,2,2-トリフルオロエチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 3 1 (201 mg, 0.475 mmol) を白色結晶として収率 22% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.50 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.87 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.68-7.78 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.17 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.68 (dd, J=3.3 Hz, 0.9 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.36 (brs, 2H).

#### 実施例 1 3 4

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(2-メチルピリジン-3-イルメチル)]アミド (化合物 1 3 4)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-メチルピリジン-3-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 3 4 (226 mg, 0.632 mmol) を白色結晶として収率 40% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.34 (brs, 1H), 7.87 (brs, 3H), 7.60 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (brs, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

#### 実施例 1 3 5

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)-N-メチル]アミド (化合物 1 3 5)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-6-クロロピリジン-3-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 3 5 (296 mg, 0.779 mmol) を白色結晶として収率 44% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.39 (s, 1H), 7.92 (brs, 2H), 7.88 (dd, J=1.8 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.48 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=3.5 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.94 (s, 3H).

#### 実施例 1 3 6

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-[(6-ク

ロロ)ピリジン-3-イルメチル]-N-エチル}アミド (化合物 1 3 6)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-エチル-6-クロロピリジン-3-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 3 6 (349 mg, 0.870 mmol) を白色結晶として収率 47% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.40 (s, 1H), 7.93 (brs, 2H), 7.88 (dd, J=1.8 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=3.5 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.36 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.10 (t, J=7.0 Hz, 3H).

実施例 1 3 7

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(2-メトキシピリジン-3-イルメチル)-N-メチル]アミド (化合物 1 3 7)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-メトキシピリジン-3-イルメチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 3 7 (350 mg, 0.926 mmol) を白色結晶として収率 49% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.09 (brs, 1H), 7.91 (brs, 2H), 7.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=7.2 Hz, 3.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.90 (brs, 3H), 2.96 (s, 3H).

実施例 1 3 8

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-[2-(3-ピリジル)エチル]}アミド (化合物 1 3 8)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-(3-ピリジル)エチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 3 8 (100 mg, 0.220 mmol) を白色結晶として収率 18% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.40 (brs, 2H), 7.90 (brs, 3H), 7.50 (brs, 1H), 7.20 (brs, 2H), 6.70 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.10 (brs, 2H), 2.97 (s, 3H).

実施例 1 3 9

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-[2-(4-ピリジル)エチル]}アミド (化合物 1 3 9)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを N-メチル-2-(4-ピリジル)エチルアミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 3 9 (100 mg, 0.268 mmol) を白色結晶として収率 22% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 24°C): 8.53 (brs, 0.4H), 8.45 (brs, 0.4H), 8.37 (brs, 1.2H), 8.19 (brs, 2H), 7.95 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1.6H), 6.87 (s, 0.4H), 6.73 (dd, J=3.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 0.6H), 3.64 (t, J=7.5 Hz, 0.4H), 3.52 (t, J=7.5 Hz, 0.6H), 3.01 (s,

0.6H), 2.93 (s, 0.4H), 2.88-3.03 (m, 2H).

#### 実施例 1 4 0

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=モルホリノ=ケトン (化合物 1 4 0)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをモルホリンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 4 0 (165 mg, 0.781 mmol) を淡黄色結晶として収率 64% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 24°C): 8.18 (brs, 2H), 7.95 (dd, J=1.8 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=3.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.73 (dd, J=3.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.40-3.70 (m, 8H).

#### 実施例 1 4 1

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=cis-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル=ケトン (化合物 1 4 1)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを cis-2,6-ジメチルモルホリンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 4 1 (226 mg, 0.781 mmol) を淡黄色結晶として収率 64% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 24°C): 8.17 (brs, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.21 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (dd, J=3.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.40-3.60 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.3 Hz, 3H).

#### 実施例 1 4 2

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=ピペリジノ=ケトン (化合物 1 4 2)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 4 2 (144 mg, 0.459 mmol) を白色結晶として収率 45% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): 7.84 (dd, J=1.7 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.77 (brs, 2H), 7.17 (dd, J=3.3 Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.46 (brs, 4H), 1.45-1.70 (m, 6H).

#### 実施例 1 4 3

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=4-メチルピペリジノ=ケトン (化合物 1 4 3)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 4-メチルピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 4 3 (199 mg, 0.842 mmol) を淡黄色結晶として収率 69% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): 7.85 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.84 (brs, 2H), 7.16 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.00 (brs, 4H), 2.90 (brs, 1H), 1.58-1.73 (m, 2H), 1.05-1.20 (m, 2H), 0.94 (d, J=6.2 Hz, 3H).

#### 実施例 1 4 4

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=4-メトキシピペリジノ=ケトン (化合物 1 4 4)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 4-メトキシピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 4 4 (68 mg, 0.208 mmol) を白色結晶として収率 26% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 25°C): 8.16 (brs, 2H), 7.94 (dd, J=2.0 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=3.3 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (dd, J=3.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.85-3.96 (m, 1H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.11-3.38 (m, 2H), 1.74-1.94 (m, 2H), 1.37-1.54 (m, 2H).

#### 実施例 1 4 5

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=3-メチルピペリジノ=ケトン (化合物 1 4 5)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 3-メチルピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 4 5 (149 mg, 0.573 mmol) を淡黄色結晶として収率 47% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): 7.85 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.77 (brs, 2H), 7.17 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.80 (brs, 2H), 2.90 (brs, 1H), 2.65 (brs, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.38-1.55 (m, 1H), 1.10-1.28 (m, 1H), 0.85 (s, 3H).

#### 実施例 1 4 6

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=ペルヒドロ-1,4-オキサゼピニル=ケトン (化合物 1 4 6)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをホモホルホリンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールより再結晶し、化合物 1 4 6 (148 mg, 1.18 mmol) を白色結晶として収率 97% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): 7.85 (dd, J=1.7 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (brs, 2H), 7.17 (d, J=3.4 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.4 Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.68-3.75 (m, 8H), 2.00-2.21 (m, 2H).

#### 実施例 1 4 7

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=2-(3-ピリジル)ピペリジノ=ケトン・1 塩酸塩 (化合物 1 4 7)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 2-(3-ピリジ

ル)ピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物に塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 4 7 (230 mg, 0.588 mmol) を茶色結晶として収率 47% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 8.71 (brs, 1H), 8.18 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.87 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.30 (brs, 2H), 2.80 (brs, 1H), 1.34-1.75 (m, 6H).

#### 実施例 1 4 8

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=ピロリジニル=ケトン (化合物 1 4 8)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをピロリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 4 8 (90 mg, 0.296 mmol) を白色結晶として収率 29% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): 7.85 (dd, J=1.7 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (brs, 2H), 7.18 (dd, J=3.4 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.69 (dd, J=3.4 Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.51 (brs, 4H), 1.80-1.95 (m, 4H).

#### 実施例 1 4 9

(2R)-(2-メトキシメチル)ピロリジニル=5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=ケトン (化合物 1 4 9)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを(2S)-(+)-メトキシメチルピロリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 4 9 (148 mg, 0.769 mmol) を白色結晶として収率 63% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): 7.85 (dd, J=1.7 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.78 (brs, 2H), 7.18 (dd, J=3.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.4 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.35 (brs, 1H), 3.57 (brs, 1H), 3.23 (brs, 2H), 1.71-2.00 (m, 3H).

#### 実施例 1 5 0

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=(4-ヒドロキシ-4-フェニル)ピペリジノ=ケトン (化合物 1 5 0)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を 2-プロパノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 5 0 (173 mg, 0.427 mmol) を白色結晶として収率 35% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.88 (brs, 3H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.21 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (brs, 1H), 4.39 (brs, 1H), 3.15-3.87 (m, 4H), 1.85-2.10 (m, 2H), 1.52-1.85 (m, 2H).

#### 実施例 1 5 1

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=cis-デカヒドロイソキノリル=ケトン (化合物 1 5 1)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを cis-デカヒドロイソキノリンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、化合物 1 5 1 (239 mg, 0.653 mmol) を白色結晶として収率 51% で得た。  
<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 28°C): 8.14 (brs, 2H), 7.94 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 0.6 Hz), 6.93 (s, 0.4H), 6.73 (dd, J=3.3 Hz, J=1.7 Hz, 1H), 3.90-4.15 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.00-3.25 (m, 2H), 1.10-1.95 (m, 12H).

#### 実施例 1 5 2

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=trans-デカヒドロイソキノリル=ケトン (化合物 1 5 2)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを trans-デカヒドロイソキノリンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、化合物 1 5 2 (194 mg, 0.533 mmol) を白色結晶として収率 42% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 25°C): 8.13 (brs, 2H), 7.93 (dd, J=1.7 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=3.5 Hz, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=3.5 Hz, 1.7 Hz), 4.50 (d, J=12.9 Hz, 0.5H), 4.33 (d, J=12.9 Hz, 0.5H), 3.67 (d, J=12.9 Hz, 0.5H), 3.53 (d, J=12.9 Hz, 0.5H), 2.99 (t, J=11.6 Hz, 0.5H), 2.68 (t, J=11.6 Hz, 0.5H), 2.64 (t, J=11.5 Hz, 0.3H), 2.34 (t, J=11.5 Hz, 0.7H), 0.75-1.80 (m, 12H).

#### 実施例 1 5 3

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=3,5-ジメチルピペリジノ=ケトン (化合物 1 5 3)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 3,5-ジメチルピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、化合物 1 5 3 (114 mg, 0.305 mmol) を白色結晶として収率 25% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.87 (brs, 3H), 7.18 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1 Hz), 6.69 (dd, J=3.1 Hz, J=1.8 Hz, 1H), 4.41 (brs, 2H), 3.65 (brs, 2H), 2.26 (brs, 2H), 1.60 (brs, 2H), 0.85 (brs, 6H).

#### 実施例 1 5 4

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=ペルヒドロアゼピニル=ケトン (化合物 1 5 4)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをヘキサメチレンイミンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 5 4 (227 mg, 0.699 mmol) を白色結晶として収率 55% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 25°C): 8.15 (brs, 2H), 7.94 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1 Hz), 6.73 (dd, J=3.3 Hz, J=1.7 Hz, 1H), 3.54 (t,

J=5.0 Hz, 2H), 3.37 (t, J=5.0 Hz, H), 1.49-1.78 (m, 8H).

#### 実施例 1 5 5

[5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]カルボニル-4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル (化合物 1 5 5)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 4-シアノ-4-フェニルピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 5 5 (145 mg, 0.346 mmol) を白色結晶として収率 27% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C): 8.19 (brs, 2H), 7.94 (dd, J=1.8 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.4 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=3.5 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.73 (dd, J=3.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.63 4.72 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.26-3.39 (m, 1H), 3.01-3.14 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 3H).

#### 実施例 1 5 6

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=4-ヒドロキシピペリジノ=ケトン (化合物 1 5 6)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 4-ヒドロキシピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をクロロホルムでトリチュレーションし、化合物 1 5 6 (180 mg, 0.500 mmol) を白色結晶として収率 41% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.87 (dd, J=1.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.80 (brs, 2H), 7.18 (dd, J=3.5 Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.5 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.70 (brs, 1H), 3.11-3.29 (m, 2H), 1.69-1.85 (m, 2H), 1.31-1.49 (m, 2H).

#### 実施例 1 5 7

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカニル=ケトン (化合物 1 5 7)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 1 5 7 (180 mg, 0.488 mmol) を白色結晶として収率 40% で得た。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C): 7.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.80 (brs, 2H), 7.84 (brs, 2H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.70 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.91 (brs, 4H), 3.55 (brs, 4H), 1.51-1.56 (m, 4H).

#### 実施例 1 5 8

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=4-ベンジルピペリジノ=ケトン (化合物 1 5 8)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 4-ベンジルピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、

化合物 1 5 8 (137 mg, 0.342 mmol) を白色結晶として収率 28% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 80°C): 7.87 (dd,  $J=1.8$  Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (brs, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J=3.5$  Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.68 (dd,  $J=3.5$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.34 (brs, 1H), 3.78 (brs, 1H), 2.86 (brs, 1H), 2.56 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 1.73-1.95 (m, 0.3H), 1.53-1.72 (m, 0.7H), 1.09-1.28 (m, 2H).

#### 実施例 1 5 9

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ=ケトン (化合物 1 5 9)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 4-ピペリジンエタノールに代えて反応を行った。得られた粗生成物をエタノールより再結晶し、化合物 1 5 9 (152 mg, 0.427 mmol) を白色結晶として収率 35% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 80°C): 7.87 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.86 (brs, 2H), 7.18 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J=3.4$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.38 (brs, 1H), 4.00-4.15 (m, 2H), 3.74 (brs, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 2.90 (brs, 2H), 1.55-1.80 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.01-1.25 (m, 2H).

#### 実施例 1 6 0

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=4-ピペリジノピペリジノ=ケトン (化合物 1 6 0)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 4-ピペリジノピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノール-酢酸エチルより再結晶し、化合物 1 6 0 (173 mg, 0.439 mmol) を白色結晶として収率 3 6 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 80°C): 7.87 (brs, 3H), 7.17 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J=3.5$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.40 (brs, 1H), 3.79 (brs, 1H), 2.89 (brs, 6H), 2.43 (brs, 1H), 1.60-1.87 (m, 1H), 1.13-1.58 (m, 9H).

#### 実施例 1 6 1

[5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボニル]ピペリジン-4-カルボン酸アミド (化合物 1 6 1)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをピペリジン-4-カルボン酸アミドに代えて反応を行った。得られた粗生成物を酢酸エチルでトリチュレーションすることで、化合物 1 6 1 (213 mg, 0.598 mmol) を白色結晶として収率 49% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 80°C): 7.87 (brs, 3H), 7.17 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (brs, 2H), 6.69 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.31 (brs, 0.5H), 3.78 (brs, 0.5H), 2.80-3.20 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 2H), 1.45-1.80 (m, 4H).

#### 実施例 1 6 2

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル=4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジノ=ケトン (化合物 1 6 2)



実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを 4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジンに代えて反応を行った。得られた粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、化合物 162 (101 mg, 0.244 mmol) を白色結晶として収率 20% で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 80°C): 7.87 (dd,  $J=1.7$  Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.86 (brs, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.18 (dd,  $J=3.3$  Hz, 0.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.16 (brs, 1H), 3.52 (brs, 1H), 3.20 (brs, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.31-1.60 (m, 4H).

#### 製剤例 1

##### 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

化合物 69	10 mg
乳糖	30 mg
馬鈴薯澱粉	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

#### 製剤例 2

##### 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

化合物 73	10 mg
乳糖	30 mg
馬鈴薯澱粉	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

#### 製剤例 3

##### 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

化合物 76	10 mg
乳糖	30 mg
馬鈴薯澱粉	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

#### 製剤例 4

##### 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

化合物 84	10 mg
乳糖	30 mg
馬鈴薯澱粉	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5mg

ステアリン酸マグネシウム 0.5mg

#### 製剤例 5

##### 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

化合物 8 9	10 mg
乳糖	30 mg
馬鈴薯澱粉	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

#### 製剤例 6

##### 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

化合物 6 9	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 mL

#### 製剤例 7

##### 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

化合物 7 3	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 mL

#### 製剤例 8

##### 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

化合物 7 6	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 mL

#### 製剤例 9

##### 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

化合物 8 4	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg

注射用グリセリン	50	mg
----------	----	----

注射用蒸留水	1.72	mL
--------	------	----

#### 製剤例 10

##### 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

化合物 89	2	mg
--------	---	----

精製ダイズ油	200	mg
--------	-----	----

精製卵黄レシチン	24	mg
----------	----	----

注射用グリセリン	50	mg
----------	----	----

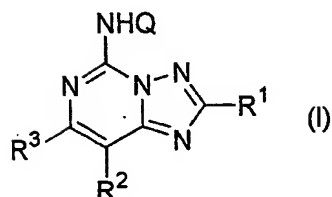
注射用蒸留水	1.72	mL
--------	------	----

#### 産業上の利用可能性

本発明により、アデノシン  $A_{2A}$  拮抗作用を有し、アデノシン  $A_{2A}$  受容体の機能亢進に由来する疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症を含む痴呆症、うつ病等）の治療および／または予防に有用な新規トリアゾロピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩が提供される。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(I)



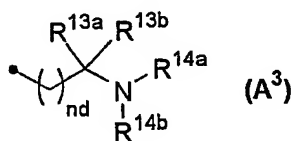
[式中、

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R<sup>2</sup> は水素原子、ハロゲン、低級アルキル、低級アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R<sup>3</sup> は

- 1) 低級アルキルもしくはヒドロキシ置換低級アルキル、
- 2) 低級シクロアルキル、
- 3) ホルミル
- 4) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
- 5) 置換もしくは非置換のアロイル、
- 6) 一般式(A<sup>3</sup>)



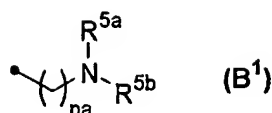
[式中、

nd は 0~3 の整数を表し、

R<sup>13a</sup> および R<sup>13b</sup> は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたは低級アルコキシ置換低級アルキルを表すか、R<sup>13a</sup> および R<sup>13b</sup> が隣接する炭素原子と一緒に低級シクロアルカン環を形成するか、または R<sup>13a</sup> および R<sup>13b</sup> が一緒に酸素原子または硫黄原子を表し、

R<sup>14a</sup> および R<sup>14b</sup> は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、

ホルミルまたは  
一般式(B<sup>1</sup>)



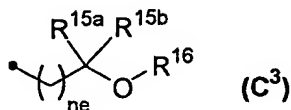
(式中、

na は 2～5 の整数を表し、

R<sup>5a</sup> および R<sup>5b</sup> は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ置換低級アルキルまたはホルミルを表すか、または R<sup>5a</sup> および R<sup>5b</sup> が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表すか、または

R<sup>14a</sup> および R<sup>14b</sup> が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、

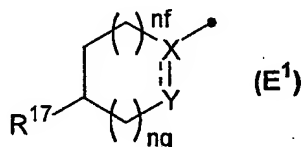
7)一般式(C<sup>3</sup>)



(式中、

ne、R<sup>15a</sup> および R<sup>15b</sup> はそれぞれ前記 nd、R<sup>13a</sup> および R<sup>13b</sup> と同義であり、R<sup>16</sup> は水素原子、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイルまたは低級アルコキシ置換低級アルキルを表す)、

8)一般式(E<sup>1</sup>)



[式中、

nf は 0～3 の整数を表し、

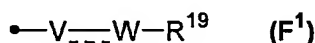
ng は 1～4 の整数を表し、

X---Y は CR<sup>18</sup>—CH<sub>2</sub> (式中、R<sup>18</sup> は水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、ニ

トロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す) または  $C=CH$  を表し、

$R^{17}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたはホルミルを表す]、

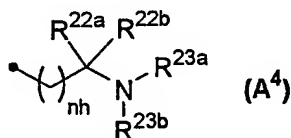
9)一般式(F<sup>1</sup>)



[式中、

$V \text{---} W$  は  $CR^{20}=CR^{21}$  (式中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す) または  $C \equiv C$  を表し、

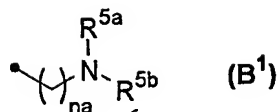
$R^{19}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたは一般式(A<sup>4</sup>)



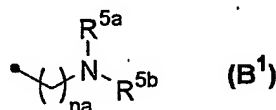
(式中、nh、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$  および  $R^{23b}$  はそれぞれ前記 nd、 $R^{13a}$ 、 $R^{13b}$ 、 $R^{14a}$  および  $R^{14b}$  と同義である) を表すが、

ただし、 $V \text{---} W$  が  $CH=CH$  であるとき  $R^{19}$  は置換もしくは非置換のアリールではない]、

- 10)  $-\text{CH}_2\text{NHR}^{4a}$  [式中、 $R^{4a}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、ホルミルまたは一般式(B<sup>1</sup>)



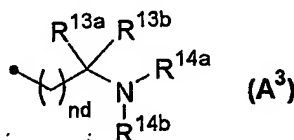
(式中、na、R<sup>5a</sup> および R<sup>5b</sup> はそれぞれ前記と同義である) を表す]、  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>nb</sub>-C(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)(OR<sup>7</sup>) (式中、nb、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記 nd、R<sup>13a</sup>、R<sup>13b</sup> および R<sup>16</sup> と同義である) および  
 -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> [式中、R<sup>8a</sup> および R<sup>8b</sup> は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、ホルミルまたは一般式(B<sup>1</sup>)



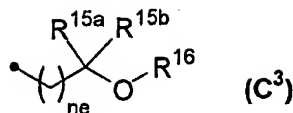
(式中、na、R<sup>5a</sup> および R<sup>5b</sup> はそれぞれ前記と同義である) を表す]  
 からなる群より選ばれる置換基で置換されたアリールまたは  
 11) -CH<sub>2</sub>NR<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup> (式中、R<sup>4b</sup> および R<sup>4c</sup> はそれぞれ前記 R<sup>14a</sup> および R<sup>14b</sup> と同義である)、  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>nb</sub>-C(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)(OR<sup>7</sup>) (式中、nb、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記と同義である) および  
 -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> (式中、R<sup>8a</sup> および R<sup>8b</sup> はそれぞれ前記と同義である)  
 からなる群より選ばれる置換基で置換された芳香族複素環基を表し、  
 Q は水素原子または 3,4-ジメトキシベンジルを表す} で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

## 2. R<sup>3</sup> が

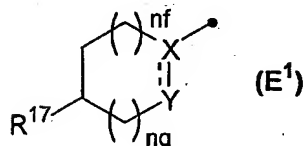
- 1) 低級アルキルもしくはヒドロキシ置換低級アルキル、
- 2) 低級シクロアルキル、
- 3) ホルミル
- 4) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
- 5) 置換もしくは非置換のアロイル、
- 6) 一般式(A<sup>3</sup>)



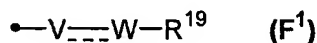
(式中、nd、R<sup>13a</sup>、R<sup>13b</sup>、R<sup>14a</sup> および R<sup>14b</sup> はそれぞれ前記と同義である)、

7)一般式(C<sup>3</sup>)

(式中、ne、R<sup>15a</sup>、R<sup>15b</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

8)一般式(E<sup>1</sup>)

(式中、nf、ng、X---YおよびR<sup>17</sup>はそれぞれ前記と同義である) または  
9)一般式(F<sup>1</sup>)



(式中、V---WおよびR<sup>19</sup>はそれぞれ前記と同義である)

である請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

3. R<sup>3</sup>が $\text{---CH}_2\text{NHR}^{4a}$  (式中、R<sup>4a</sup>は前記と同義である)、 $\text{---}(\text{CH}_2)_{nb}\text{---C(R}^{6a}\text{)(R}^{6b}\text{)(OR}^7\text{)}$  (式中、nb、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ前記と同義である) および $\text{---NR}^{8a}\text{R}^{8b}$  (式中、R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>はそれぞれ前記と同義である) からなる群より選ばれる置換基で置換されたアリアルである請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

4. R<sup>3</sup>が $\text{---CH}_2\text{NHR}^{4a}$  (式中、R<sup>4a</sup>は前記と同義である) で置換されたアリアルである請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

5. アリアルがフェニルである請求の範囲 3 または 4 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

6. R<sup>3</sup>が $\text{---CH}_2\text{NR}^{4b}\text{R}^{4c}$  (式中、R<sup>4b</sup>およびR<sup>4c</sup>はそれぞれ前記と同義である)、 $\text{---}(\text{CH}_2)_{nb}\text{---C(R}^{6a}\text{)(R}^{6b}\text{)(OR}^7\text{)}$  (式中、nb、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ前記と同義である) および $\text{---NR}^{8a}\text{R}^{8b}$  (式中、R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>はそれぞれ前記と同義である) からなる群より選ばれる置換基で置換された芳香族複素環基である請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

7. R<sup>3</sup>が $\text{---}(\text{CH}_2)_{nb}\text{---C(R}^{6a}\text{)(R}^{6b}\text{)(OR}^7\text{)}$  (式中、nb、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ前記と同義である) で置換された芳香族複素環基である請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

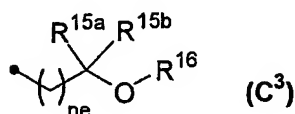
8. R<sup>3</sup>が $\text{---NR}^{8a}\text{R}^{8b}$  (式中、R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>はそれぞれ前記と同義である) で置



換された芳香族複素環基である請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピ  
リミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

9. 芳香族複素環基がピリジルまたはチアゾリルである請求の範囲 6 ～ 8 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

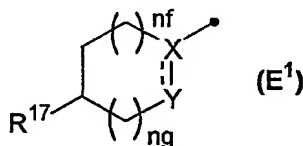
### 10. $\mathbb{R}^3$ が一般式( $C^3$ )



(式中、ne、R<sup>15a</sup>、R<sup>15b</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲1記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

11. R<sup>3</sup>が-CH<sub>2</sub>OR<sup>16</sup>(式中、R<sup>16</sup>は前記と同義である)である請求の範囲1記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

## 12. $R^3$ が一般式(E1)

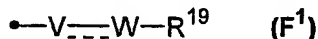


(式中、nf、ng、X---Y および R<sup>17</sup> はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

13.  $\text{nf}$  が 1 であり、 $\text{ng}$  が 1 であり、 $\text{X} \cdots \text{Y}$  が  $\text{C}=\text{CH}$  である請求の範囲 12 記載の [1,2,4] トリアゾロ [1,5-*c*] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

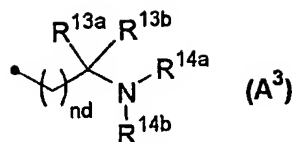
14. R<sup>17</sup> が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 12 または 13 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

### 15. $\mathbb{R}^3$ が一般式(F1)



(式中、V---W および R<sup>19</sup> はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

### 16. $R^3$ が一般式( $A^3$ )



(式中、nd、R<sup>13a</sup>、R<sup>13b</sup>、R<sup>14a</sup> および R<sup>14b</sup> はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

17. nd が 0 であり、R<sup>13a</sup> および R<sup>13b</sup> が一緒になって酸素原子を表す請求の範囲 16 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

18. nd が 0 であり、R<sup>13a</sup> および R<sup>13b</sup> が水素原子である請求の範囲 16 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

19. R<sup>14a</sup> および R<sup>14b</sup> が同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 16 ~ 18 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

20. R<sup>14a</sup> および R<sup>14b</sup> が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する請求の範囲 16 ~ 18 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

21. R<sup>3</sup> がホルミル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアロイルである請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

22. Q が水素原子である請求の範囲 1 ~ 21 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

23. R<sup>1</sup> がフリルである請求の範囲 1 ~ 22 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

24. R<sup>2</sup> が水素原子である請求の範囲 1 ~ 23 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

25. 請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

26. 請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン病治療剤。

27. 請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するうつ病治療剤。

28. 請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤。

29. パーキンソン病治療剤の製造のための請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

30. うつ病治療剤の製造のための請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

31. アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

32. 請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患および間歇性跛行症からなる群より選択される疾患の治療剤。

33. アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患および間歇性跛行症からなる群より選択される疾患の治療剤の製造のための請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

34. 請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするパーキンソン病の治療方法。

35. 請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

36. 請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防方法。

37. 請求の範囲 1 ~ 24 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患および間歇性跛行症からなる群より選択される疾患の治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12158

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/55, 31/553, A61P9/00,  
9/10, 21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/20, 25/24, 25/28,  
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/55, 31/553, A61P9/00,  
9/10, 21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/20, 25/24, 25/28,  
43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
STN/CAS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	BROWN, D.J. et al., "Bis-s-triazolo[1, 5-a:l', 5-c] pyrimidine and some simple derivatives", Australian Journal of Chemistry, 33(5), pp1147-52 (1980), compound No. (7) compound	1-24 25-33
X	WO 95/03806 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 09 February, 1995 (09.02.95), Claims & AU 7237294 A & CA 2144330 A & EP 666079 A1 & US 5565460 A	1-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
01 December, 2003 (01.12.03)

Date of mailing of the international search report  
16 December, 2003 (16.12.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12158

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 459702 A1 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC.), 04 December, 1991 (04.12.91), & GB 2244487 A & FI 912563 A & CA 2043424 A & NO 912051 A & IE 911818 A & CN 1056879 A & HU 911789 A & CS 9101595 A & ZA 9104094 A & PT 97776 A & OA 9358 A & JP 5-97855 A	1-33
X	EP 515107 A1 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC.), 25 November, 1992 (25.11.92), & MX 9202442 A & FI 922340 A & CA 2069455 A & NO 922028 A & AU 1709392 A & IE 921655 A & HU 62898 A & CS 91201533 A & ZA 9203767 A & US 5290776 A & NZ 242865 A & JP 5-155887 A	1-33
X	WO 98/42711 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 01 October, 1998 (01.10.98), Claims & EP 976753 A1 & US 6222035 B1	1-33
X	WO 00/17201 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 30 March, 2000 (30.03.00), Claims & EP 1116722 A1 & CA 2344828 A & AU 5757999 A & NO 20011417 A & BR 9914040 A & HU 103921 A & NZ 510629 A	1-33
P,X	WO 03/068776 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 21 August, 2003 (21.08.03), Claims (Family: none)	1-33

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12158

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 34-37  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 34-37 pertain to a method for treatment of the human body.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

In view of  $R^3$  in the general formula (I), this international application is considered to involve the following seven inventions:

<1> an invention relating to compounds in which  $R^3$  in the general formula (I) is defined under "1"; <2> an invention relating to compounds in which the  $R^3$  is defined under "2)" and "8)"; <3> an invention relating to compounds in which the  $R^3$  is defined under "3)", "4)", and "5)"; <4> an invention relating to compounds in which the  $R^3$  is defined under "6)" and "7)"; <5> an invention relating to compounds in which the  $R^3$  is defined under "9)"; <6> an invention relating to compounds in which the  $R^3$  is defined under "10)"; and <7> an invention relating to compounds in which the  $R^3$  is defined under "11)."

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/55, 31/553,  
A61P9/00, 9/10, 21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/20,  
25/24, 25/28, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/55, 31/553,  
A61P9/00, 9/10, 21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/20,  
25/24, 25/28, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
STN/CAS

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	BROWN, D. J., 他, "Bis-s-triazolo[1,5-a:1',5'-c]pyrimidine and some simple derivatives", Australian Journal of Chemistry, 33(5) pp1147-52 (1980) 化合物番号 (7) の化合物	1-24 25-33
X	WO 95/03806 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1995.02.09 特許請求の範囲 & AU 7237294 A & CA 2144330 A & EP 666079 A1 & US 5565460 A	1-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.12.03

国際調査報告の発送日

16.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4C

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 459702 A1 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 1991. 12. 04 & GB 2244487 A & FI 912563 A & CA 2043424 A & NO 912051 A & IE 911818 A & CN 1056879 A & HU 911789 A & CS 9101595 A & ZA 9104094 A & PT 97776 A & OA 9358 A & JP 5-97855 A 他	1-33
X	EP 515107 A1 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 1992. 11. 25 & MX 9202442 A & FI 922340 A & CA 2069455 A & NO 922028 A & AU 1709392 A & IE 921655 A & HU 62898 A & CS 91201533 A & ZA 9203767 A & US 5290776 A & NZ 242865 A & JP 5-155887 A	1-33
X	WO 98/42711 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1998. 10. 01 特許請求の範囲 & EP 976753 A1 & US 6222035 B1	1-33
X	WO 00/17201 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2000. 03. 30 特許請求の範囲 & EP 1116722 A1 & CA 2344828 A & AU 5757999 A & NO 20011417 A & BR 9914040 A & HU 103921 A & NZ 510629 A	1-33
PX	WO 03/068776 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2003. 08. 21 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-33



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 34-37 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、ヒトの治療方法に係る発明である。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

一般式 (I) の  $R^3$  に鑑み、本国際出願には  
<1>一般式 (I) の  $R^3$  で「1)」として規定される化合物に係る発明；<2>同じく、「2)」及び「8)」として規定される化合物に係る発明；<3>同じく、「3)」、「4)」及び「5)」として規定される化合物に係る発明；<4>同じく、「6)」及び「7)」として規定される化合物に係る発明；<5>同じく、「9)」として規定される化合物に係る発明；<6>同じく、「10)」として規定される化合物に係る発明；<7>同じく、「11)」として規定される化合物に係る発明  
の七発明が記載されている。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**